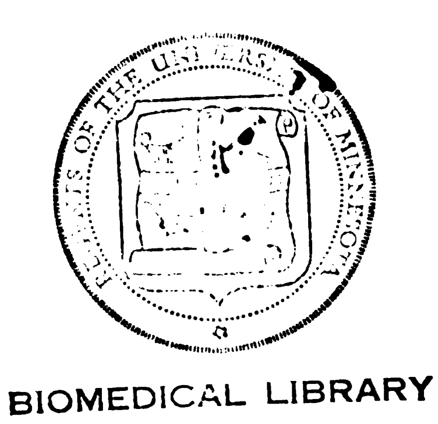



REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA




REGENTS OF THE UNIVERSITY OF MINNESOTA





Begründet von H. Auspitz und F. J. Pick.

Archiv
für
Dermatologie und Syphilis.

Unter Mitwirkung von

AMICIS (Neapel), ARNDT (Berlin), ARNING (Hamburg), BEHREND (Berlin), BETTMANN (Heidelberg), BLASCHKO (Berlin), BLOCH (Basel), BOECK (Christiania), BRUCK (Breslau), BRUHNS (Berlin), BUSCHKE (Berlin), CEDERCREUTZ (Helsingfors), DOHI (Tokio), DUHRING (Philadelphia), EHLERS (Kopenhagen), EHRMANN (Wien), FABRY (Dortmund), GALEWSKY (Dresden), GIOVANNINI (Turin), GROSZ (Wien), GROUVEN (Halle), GRÜNFELD (Odessa), HALLOPEAU (Paris), HAMMER (Stuttgart), HARTTUNG (Breslau), HAVAS (Budapest), HELLER (Berlin), HERXHEIMER (Frankfurt a. M.), HOCHSINGER (Wien), JACOBI (Freiburg i. Br.), JANOVSKY (Prag), JESIONEK (Gießen), JOSEPH (Berlin), JULIUSBERG (Posen), KLINGMÜLLER (Kiel), KLOTZ (New-York), KOPYTOWSKI (Warschau), KRZYSZTALOWICZ (Krakau), LANG (Wien), LEDERMANN (Berlin), LEWANDOWSKY (Hamburg), LINSER (Tübingen), LUKASIEWICZ (Lemberg), MAJOCCHI (Bologna), v. MARSCHALKÓ (Klausenburg), MATZENAUER (Graz), MAZZA (Modena), MEIROWSKY (Köln), MERK (Innsbruck), du MESNIL (Altona), NOBL (Wien), OPPENHEIM (Wien), v. PETERSEN (Petersburg), PHILIPPSON (Palermo), PINKUS (Berlin), POSPELOW (Moskau), POSSELT (München), PROKSCH (Wien), REISS (Krakau), RIECKE (Leipzig), RILLE (Leipzig), ROSENTHAL (Berlin), SCHIFF (Wien), SCHOLTZ (Königsberg), SCHUMACHER II. (Aachen), SCHÜTZ (Frankfurt a. M.), SEIFERT (Würzburg), SPIETHOFF (Jena), STERN (Düsseldorf), TOMASCZEWSKI (Berlin), TOUTON (Wiesbaden), ULLMANN (Wien), VIGNOLO-LUTATI (Turin), VÖRNER (Leipzig), VOLLMER (Kreuznach), WAELSCH (Prag), v. WATRASZEWSKI (Warschau), WECHSELMANN (Berlin), WEIDENFELD (Wien), WELANDER (Stockholm), WINTERNITZ (Prag), WOLTERS (Rostock), v. ZEISSL (Wien), ZIELER (Würzburg), ZINSSER (Köln), v. ZUMBUSCH (Wien)

und in Gemeinschaft mit

Doutrelepont, Bonn — **Finger**, Wien — **Jadassohn**, Bern — **Kreibich**, Prag — **Lesser**, Berlin — **Riehl**, Wien — **Veiel**, Cannstatt — **Wolff**, Straßburg

herausgegeben von

A. Neisser, Breslau und W. Pick, Wien.



Hundertvierzehnter Band.

Wien und Leipzig.
Wilhelm Braumüller,
k. u. k. Hof- und Universitätsbuchhändler.
1913.



A. Haase, k. u. k. Hofbuchdrucker, Prag.

Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau.
(Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Neisser, zur Zeit stellvertretender Direktor: Prof. Dr. C. Bruck.)

Experimentelle und klinische Studien zur Lehre der Dermatomykosen. (Infektion, Prophylaxe, Immunität.)

Von

Dr. **F. Kusunoki** (aus Nagoya, Japan).

Einleitung.

Seit der Entdeckung des Favuspilzes durch Schönlein und des Trichophyton tonsurans durch Gruby und Malmsten hat die schon sehr umfangreiche Lehre von den Dermatomykosen durch ausgezeichnete Arbeiten vieler Autoren ganz erhebliche Fortschritte gemacht.

Schon lange stehen sich die Anschauungen der Forscher in der Frage gegenüber, ob beide Pilze nicht auf Grund der klinischen Erscheinungsformen, sondern auch in morphologischer und biologischer Hinsicht eine Einheit bilden, oder ob dieselben von einander scharf getrennt werden können. Diese Frage ist bisher nicht mit Sicherheit gelöst.

Hebra trat als erster für die Unität der verschiedenen Dermatomykosen ein und hielt — auf Grund klinischer und mikroskopischer Beobachtung — den Favus, die Trichophytie und die Pityriasis versicolor für klinisch verschiedene, aber durch ein und dieselbe Pilzart verursachte Krankheitsbilder. Quincke befaßte sich später systematisch mit der Untersuchung des Favuspilzes und trat für dessen Vielheit ein. Dieser Ansicht schlossen sich Unna, Bodin, Jessner usw. an, während Kaposi, Pick, Kral, Fabri, Elsenberg, Mibelli an der Unitarität der Dermatomykosen festhielten.

Zur Lösung dieser Frage trug Pick im Jahre 1892 zielbewußt bei, indem er auf Grund seiner Untersuchungen zu



dem Schlusse kam, daß der Favus des Menschen durch einen einzigen spezifischen Pilz „Achorion Schönleinii" hervorgerufen wird. Obgleich wir jetzt der Ansicht sind, daß der Kopffavus des Menschen, der sich klinisch als solcher mit Sicherheit erkennen läßt, nur von einer Pilzart, dem Achorion Schönleinii, verursacht wird, so kennen wir doch eine ganze Reihe anderer Achorionarten, wie Achorion Quinckeanum, Achorion gypseum (Bodin), Achorion gallianae (Mégnin, Sabrazès), Oospora canina (Sabrazès) außerdem Achorion vialaceum (das Bloch vor kurzem beschrieben hat) — wenn man Pilze, welche bei Mensch und Tier Skutula zu bilden vermögen, mit dem dermatologischen Fachausdrucke „Achorion" bezeichnen darf.

Auf dem Gebiete der Trichophytien herrscht hinsichtlich der Frage der Pilzstämme dieselbe Meinungsverschiedenheit, wie beim Favus und Sabouraud, Bodin, Unna, Köbes, Fürthmann, Plaut betonen in scharfem Gegensatze zu Pick, Král, Marianelli, Roberts, Mibelli etc. die Pluralität der Trichophytonpilze.

Von den ersteren veröffentlichte Sabouraud im Jahre 1896 die wertvollste und bedeutendste Arbeit der pluralistischen Richtung.

Auf Grund biologischer Eigenschaften teilte er die Trichophytonpilze in viele charakteristische Arten ein und, jeder Pilzart entsprechend, beschrieb er ebenso viele klinische Bilder der Trichophytie.

Augenblicklich teilen die meisten Forscher die Meinung Sabourauds, jedoch ist eine feste Begründung dieser Anschauung noch nicht möglich. Denn eine Systematisierung der Dermatomykosen auf Grund biologischer Eigenschaften der Pilze und eine Erklärung der klinischen Formen auf Grund kultureller Differenzen stößt auf fast unüberwindliche Schwierigkeiten. Die Rasenform und Struktur der Reinkulturen, sowie die Pathogenität und Fruktifikationsform wechselt bei der geringsten Änderung der Lebensbedingungen, als da sind: Temperaturschwankungen, Häufigkeit der Generation, Feuchtigkeitsverhältnisse, Art des Nährbodens (bei Tierversuchen die Tierart) etc.

Sabouraud unterschied zwei große Gruppen von Trichophytien, und zwar die Trichophytie im weiteren Sinne, zu deren Erregern Trichophyton (Endo- und Ekthotrix) und Mikrosporon zählt, und die Trichophytie im engeren Sinne, nur durch Trichophyton bedingt. Diese Klassifikation ist von großem praktischen Wert. Es ist durch dieselbe möglich, die klinischen Erscheinungsformen mit der Pathogenität der Pilze in Zusammenhang zu bringen. Allerdings — und das



müssen wir vorausschicken — bestehen zwischen den verschiedenen Trichophytien, wie auch unter den pathogenen Pilzarten, Übergangsformen.

Ich möchte im folgenden die bisher bekannten Charaktere der verschiedenen Pilzarten kurz resümieren:

Die Trichophytonpilze bestehen aus rechteckigen, doppeltkonturierten Sporen von 5 bis 6 μ Größe (aber bei einem kleinsporigen Ektothrix 3 bis 4 μ), regelmäßigen, mehr geradlinig oder nur leicht gewellt verlaufenden Hyphen, welche viel resistenter als die Pilze der Mikrosporie sind.

Bei Trichophyton endothrix besizt der Pilz eine schwächere Virulenz als bei Trich. ectothrix und liegt im Innern des Haares, der Nägel, der Epithelien der unbehaarten Haut, selten in den tieferen Hautschichten. Nur leichte, oberflächliche Trichophytieformen werden von dieser Pilzart erzeugt. Im Gegensatze dazu ist Trichophyton ectothrix sehr resistent, dringt tief in die Follikeln längs der Haare ein, bis zur Kutis und Subkutis, verursacht in der Regel schwere Hautläsionen und Eiterungsprozesse (Kerion Celsi).

Diese Arten stammen von Tieren her und erzeugen leicht Pustelbildung.

Das Mikrosporon bildet kleine runde Sporen von 1 bis 3 μ Größe, die scheidenförmig von außen das Haar umgeben. Daneben kann man ein krummes, knorriges, kurzes Myzel beobachten, welches nicht um das Haar, sondern nur manchmal im Haare oder in der Epidermis der Haut sitzt. Diese Form gehört zu der schwächsten Art und ist hauptsächlich in der Kopfflechte der Kinder als in ganz oberflächlichen Hautaffektionen nachweisbar.

In neuester Zeit hat Bloch von der Lehre von den Dermatomykosen neue Gesichtspunkte eröffnet, indem er eine experimentelle Immunität sowie eine spezifische Hautreaktion sowohl beim Menschen, als auch beim Tiere für die Dermatomykosen nachwies. (5. Kapitel: Immunität.)

Ich beschäftige mich auf Anregung von Herrn Prof. C. Bruck seit längerer Zeit mit diesen Problemen in der Hoffnung, teils die Resultate der früheren Forscher zu bestätigen, teils einige der noch nicht ganz geklärten Fragen der Lösung näher zu bringen. Im folgenden möchte ich die Resultate meiner Untersuchungen mitteilen.

Zu meinen Versuchen habe ich ausschließlich eine Reihe von Pilzen von Trichophyton, Mikrosporon, Achorion benützt, deren Besitz ich dem liebenswürdigen Entgegenkommen des Herrn Dr. Sabouraud verdanke.



Infektion.

Die Entstehungsweise der Dermatomykosen kann man sich erst erklären, wenn man die Entwicklungsbedingungen des Pilzes und die Beziehungen zwischen dessen Tenazität zu den Schutzvorrichtungen des erkrankten Organismus kennen gelernt hat.

Die Forschungen in dieser Beziehung werden durch die sehr komplizierten Verhältnisse, deren richtige Beurteilung sehr schwierig ist, besonders erschwert. Selbst die künstlich auf diesem Gebiete gewonnenen Resultate des Tierversuches dürfen nicht ohne weiters auf die spontan aufgetretenen Krankheitsprozesse am Menschen angewandt werden.

Hyphomyzeten wachsen im allgemeinen sehr langsam auf künstlichem Nährboden, mit Vorliebe auf kohlenhydratreichen (Achorion Schönleinii bedarf mehr des Stickstoffes) und streng aërob, wenn auch in dieser Beziehung Verschiedenheiten, von der Pilzart abhängig, nachzuweisen sind.

Das Temperaturoptimum des Favus liegt bei etwa 30° C, das der anderen Pilze bei 35° C (Plaut). Für eine Temperatur über 40° C sind sie sehr empfindlich, während sie eine niedrigere Temperatur gut vertragen können. Sie können demnach als Saprophyten unter natürlichen Bedingungen wachsen.

Um die Virulenz der Pilze und die Struktur der Reinkultur konstant zu erhalten, benutzt man im allgemeinen den Sabouraudschen Nährboden bei Zimmertemperatur.

Wie stark resistent gegen schädliche Einwirkungen Hyphen und Sporen sind, kann man daraus am leichtesten erkennen, daß sie gar nicht zerstört werden oder ihre Gestalt verändern, wenn wir die kranken Haare mit 30%iger Kalilauge behandeln und kurze Zeit über einer Flamme kochen, trotzdem selbst ein dickes Haar infolge dieser Manipulationen dabei zerstört wird.

Die Übertragung derselben auf Tiere und Menschen gelingt immer, sofern die oben angegebenen Lebensbedingungen erfüllt sind. Andernfalls kommt es zu keiner Infektion. Die Kenntnis der Lebensbedingungen eines Pilzes gestattet uns den Schluß auf seine Übertragbarkeit oder Nichtübertragbarkeit auf Mensch oder Tier.

Von diesem Gesichtspunkte aus habe ich meine weiteren Untersuchungen unternommen und die im folgenden angeführten Bedingungen wurden von mir studiert, um zu erfahren, welches Moment oder welcher Faktor stets oder am meisten von ausschlaggebender Bedeutung für die Infektion ist.



Ich halte 1. eine geeignete Temperatur, 2. eine Verletzung der Hautepidermis, 3. Vorhandensein einer wenn auch minimalen Sekretion als Nahrungsquelle für die Pilze, 4. Abwesenheit einer angeborenen oder erworbenen Immunität gegen diese Pilze als notwendige Infektions- und Entwicklungsbedingungen, welche die Übertragung der Pilze auf Mensch und Tier ermöglichen.

Es ist leicht begreiflich, daß eine hohe Temperatur oder Fieber für einen hitzeempfindlichen Pilz in noch viel höherem Grade schädlich wirkt, als doch schon diese Faktoren als ein Kampfmittel des Organismus gegen andere, nicht so thermolabile Mikroorganismen gelten.

Plaut hob darüber in seinem Werke hervor, daß der Favuspilz nur kurze Zeit 44° C verträgt und durch kurzes Verweilen in einer Temperatur von 60° C getötet wird, daß die Mikrosporie- und Trichophytonpilze erst bei einer Temperatur von 40° C einen schädlichen Einfluß für ihre Entwicklung erkennen lassen und eine Temperatur von 40° bis 42° C durch etwa 24 Stunden, ohne sichtlich Schaden zu leiden, ertragen.

Vorher beobachtete Elsenberg, daß der Favuspilz bei einer Temperatur von über 55° C seine Keimfähigkeit verliert. Nach Tischoutkine ist das Myzel für hohe Temperaturen sehr empfindlich, dagegen Sporen, Oidien, Chlamydosporen umso resistenter, je weiter sie in der eben angeführten Reihenfolge stehen.

Ich habe den Einfluß der Temperatur auf die Pilze untersucht und die Resultate in umstehender Tabelle (I) zusammengestellt.

Aus der Tabelle geht hervor, daß der Sporotrichosepilz die größte Widerstandsfähigkeit gegen Temperatureinflüsse hat, Trich. gypseum einen starken; weniger resistent ist Achorion Quinckeanum, während Mikr. Audouinii, Achorion Schönleinii am labilsten befunden werden. Ich betone jedoch, daß man aber in den Schlußfolgerungen aus diesen Tatsachen sehr vorsichtig sein muß, denn das Wachstum der Pilze ist abhängig von dem Nährboden, auf welchen sie übertragen werden.

In einem meiner Versuche war eine Gypseumkultur, welche vorher in einem Paraffinofen von 58° C fünf Stunden lang erhitzt wurde, auf Meerschweinchen noch keimfähig, während dieselbe zu gleicher Zeit auf Sabouraudschem Nährboden nicht aufging. Ich lasse das Protokoll dieses Versuches folgen:

Meerschweinchen Nr. 100. 19./VII. Es wurde in einer Wunde subkutan eine Gypseumkultur, die im Paraffinofen von 58° C fünf Stunden



hindurch erhitzt wurde, eingeführt und die Wunde mittelst Naht geschlossen.

Am 25./VII. konnte man einen trichophytieähnlichen Ausschlag am Rande der Wunde erkennen.

Tabelle I.

Pilzarten	Alter der Kultur	Temperatur des Wasserbades	Dauer der Erhitzung	Wachstum auf Nährboden	Beginn der Entwicklung nach	Zahl der Kolonien
Achor. Schönleinii	16 T.	50 ° C.	30 M.	—	.	.
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	"	"	1·5 St.	—	.	.
Achor. Quinck.	"	"	30 M.	—	.	.
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	"	"	1·5 St.	—	.	.
"	1 Mon.	"	30 M.	+	6 Tag.	viele
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	"	"	1·5 St.	—	.	.
Microspor. Audouin.	"	"	30 M.	—	.	.
"	"	"	1 St.	—	.	.
Microspor. lanosum	16 T.	"	30 M.	+	20 T.	2
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	"	"	1·5 St.	—	.	.
Trich. crateriform.	2 W.	"	30 M.	—	.	.
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	1 Mon.	"	30 M.	—	.	.
"	"	"	1 St.	—	.	.
Trich. cerebriform.	"	"	30 M.	—	.	.
"	"	"	1 St.	—	.	.
Trich. gypseum	16 T.	"	30 M.	+	5 T.	massenh.
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	"	"	1·5 St.	—	.	.
"	1 Mon.	"	30 M.	+	6 T.	3
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	"	"	1·5 St.	—	.	.
Sporotrichose	2 W.	"	30 M.	—	.	.
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	"	"	1·5 St.	—	.	.
"	1 Mon.	"	30 M.	+	3 T.	zahlr.
"	"	"	1 St.	+	5 T.	reichliche
"	"	"	1·5 St.	unrein	.	.
"	"	56 ° C.	30 M.	+	6 T.	reichliche
"	"	"	1 St.	+	8 T.	3
"	"	"	1·5 St.	+	7 T.	2
Tr. gypseum	2 W.	"	30 M.	+	15 T.	4
"	"	"	1 St.	—	.	.
"	"	"	1·5 St.	—	.	.

27./VII. Der Ausschlag ganz deutlich geworden. Massenhafte Pilze um die Haare. Kultur derselben gelang. Der weitere Verlauf bietet nichts



absonderliches. Außerdem blieben Favus- und Mäusefavuskulturen, welche auf analoge Weise in einem Wasserbade von 58° C zwei Stunden lang erhitzt wurden, nach der Impfung auf Meerschweinchen (Nr. 103, 104) steril.

Von Interesse ist, daß, wie wir sehen werden, die Größe der Tenazität eines Pilzes gegen Temperatureinflüsse proportional der Pilzvirulenz und der durch denselben hervorgerufenen Immunität ist. Das Trichophyton gypseum z. B. ist eine Pilzart von größter Thermostabilität — hat auch die größte Virulenz, die durch dieselbe hervorgerufene Hauterkrankung ist sowohl schwer und tief, als auch schnell verlaufend und nach Ablauf der Erkrankung bleibt eine Immunität hohen Grades zurück. Entsprechend der geringeren Thermostabilität der anderen Pilzformen sind die Krankheitserscheinungen und die zurückbleibende Immunität auch geringeren Grades.

Die Thermostabilität, bzw. -labilität der Pilze ist auch für die Beurteilung des klinischen Verlaufes von Wichtigkeit.

Balzer beschrieb eine in dieser Hinsicht interessante Beobachtung an einem kleinen Mädchen, bei welchem eine Mikrosporie nach einem interkurrenten typhoiden Fieber ausheilte. A. Reale veröffentlichte vier Fälle von Kopftrichophytie, welche nach überstandenem Typhus abdominalis, nach seiner Meinung, durch den nachfolgenden Haarausfall abheilten. Die Heilung dieser Fälle ist m. E. viel eher durch die lang andauernde Temperatursteigerung im Verlaufe des Typhus zu erklären.

Cantrell, Stout beobachteten einen Patienten, welcher seit frühester Jugend an Favus litt, bei dem der Favus während des Verlaufes eines Typhus abdominalis vollständig geschwunden war, jedoch nach kurzer Zeit wiederkehrte.

Hieran anschließend ist ein Fall von Micheck, in welchem bei einer 45jährigen Frau ein Favus universalis im Wochenbette spontan zur Ausheilung gelangte, um nach einem Jahre wieder von neuem aufzutreten.

Allerdings ist nach meiner Ansicht das Abheilen in den oben angeführten Fällen **nicht nur auf die hohe Temperatur**, sondern auch auf **die inzwischen erlangte Immunität** zurückzuführen. Denn man muß einerseits in Betracht ziehen, daß Trichophytie und Favus auf Meerschweinchen (Körpertemperatur 38° bis 39° C) und Kaninchen (Körpertemperatur 38·5° bis 39° C), (also ungefähr dieselbe Körpertemperatur wie beim Menschen im Verlaufe eines Typhus) überimpfbar sind und daß andererseits wenigstens die Favusfälle kurze oder längere Zeit nach Ablauf des Fiebers wieder **rezidivierten**. Es legt dies den Gedanken nahe, daß dieses Rezidiv nicht nur durch die Thermolabilität des Pilzes bedingt wird, sondern auch dadurch zu erklären wäre, daß der Favus



infolge seiner geringen Virulenz und der durch den oberflächlichen Sitz gegebenen geringen Toxinresorption auch nur eine geringe Immunität erzeugt (s. später).

Meine Versuche, Trichophyton gypseum, Achorion Quinckeanum auf Tauben, deren Temperatur zwischen 41° und 42° C liegt, zu überimpfen, fielen in der Regel negativ aus. Nur einmal gelang es mir, ein kleines Skutulum an der Spitze eines Kieles 16 Tage nach der Impfung mit Mäusefavus nachzuweisen. Pilze waren leicht aufzufinden. Dagegen ist schon lange von vielen Autoren nachgewiesen worden, daß der Trichophyton- und Favuspilz auf Hühner, welche ebenfalls eine sehr hohe normale Körpertemperatur (ca. 40° C) besitzen, überimpfbar ist.

Über den Einfluß einer örtlichen Entzündung am Infektionsorte auf das Gelingen oder Mißlingen der Impfungen liegen bereits Versuche vor: Peyritsch gelang die Überimpfung des Favus nicht, wenn die Impfung nach einer vorhergegangenen Reizung durch Vesikantien unter das Hautepithel vorgenommen wird. Elsenberg wiederholte diesen Versuch mit demselben Erfolge.

Nach Jessner mißlingt die Überimpfung des Favus auf den Boden einer künstlich erzeugten Dermatitis (Hautreizung mit Seife, Alkohol und Äther).

Mir gelang die Überimpfung des Trichophyton gypseum auf die durch Staphylococcus pyogenes aureus ekzematös gereizte Haut des Meerschweinchens, während die Überimpfung von Favus und Microsporon lanosum bei derselben Versuchsanordnung mißlang.

Nach unseren Versuchen scheint es, daß die örtliche Temperatursteigerung an der entzündlich veränderten Haut für das Absterben der darauf übertragenen Pilze verantwortlich zu machen ist. Denn die Impfung mit Trichophyton gypseum, welches für Temperatureinflüsse sehr widerstandsfähig ist, war positiv, wogegen die Übertragungsversuche bei der hitzeempfindlichen Mikrosporie und Favus fehlschlugen, trotzdem eine Epidermisverletzung mit Sekretion und alle infektionsbegünstigenden Momenten vorhanden gewesen waren.

Bei Überimpfung von Emulsionsgemischen von Staphylococcen pyogenes aureus-Kulturen mit Trichophyton gypseum und mit Favus ging die Infektion an, während bei einem Gemisch von Staphylokokken mit Microsporon lanosum die Infektion ausblieb.

Ich führe diese Untersuchungsprotokolle hier im Auszug an.

Meerschweinchen Nr. 106. 28./VII. Nach Reibung der Haut wurde eine Staphylokokken-Bouillonkultur aufgetropft. (1. Stelle.)

30./VII. 1. Stelle wurde nochmals gerieben und darauf mit einer Emulsion des Microsporon lanosum (3 Wochen alt) geimpft.

2. Stelle ohne Reibung mit derselben Kultur von Mikrosporon geimpft.

3. Stelle nach Reibung mit einem Emulsionsgemisch von Staphylococcen aureus und Microsporon lanosum geimpft.

4. Stelle nach Reibung mit einer Emulsion von Microsporon lanosum allein geimpft.

3./IX. 3. Stelle beginnt stark und typisch abzuschuppen, keine Pilze nachweisbar. An anderen Stellen nur geringe Schuppung.

4./IX. An den Stellen 1, 3 und 4 noch kein Pilz nachweisbar.

5./IX. Dito.

9./IX. An Stelle 4 sind kleine, schuppende Efflorescenzen bemerkbar. In den Schuppen und um die Haare kleine Sporen und Hyphen in Gruppen nachweisbar. Ein Kulturversuch von dieser Stelle ergab typische Kolonien von Microsporon lanosum.

11./IX. Die Efflorescenzen an Stelle 4 haben eine infiltrierende Form angenommen und zeigen ein charakteristisches Bild.

16./IX. Gestorben.

Meerschweinchen Nr. 107. 29./VIII. Zwei Stellen wurden mit Sandpapier gerieben und dann eine Staphylokokken-Bouillonkultur aufgetropft (1. und 4. Stelle).

30./VIII. 1. Stelle in ekzematösem Zustande war nach wiederholter Reibung mit einer Emulsion von Trichophyton gypseum (3 Wochen alt) geimpft.

2. Stelle nach Reibung mit einem Emulsionsgemisch von Staphylokokken und Microsporon lanosum geimpft.

3. Stelle nach Reibung mit einer Emulsionsmischung von Favuskultur und Staphylokokken geimpft.

4. Stelle nach Reibung mit einer Favuspilz-Emulsion (3 Wochen alt) geimpft.

3./IX. Krustenbildung an allen Reibwunden.

4./IX. An Stelle 2 bildet sich ein typischer, schuppender Ausschlag. Pilze um die Haarwurzeln nachweisbar.

5./IX. 1. Stelle zeigt eine typische Trichophytie-Läsion und massenhafte Pilze in Schuppen und Haaren.

Stellen 3 und 4 zeigen nur Schuppung.

9./IX. Stellen 1 und 2 zeigen jetzt sehr deutliche Herde, in Stelle 2 sind Pilze nachweisbar. Stelle 3 Beginn typischer Skutulabildung.

16./IX. An Stelle 3 lösen sich Skutula ab.

25./IX. An Stellen 1, 2 und 3 kann man noch Pilze finden. Nach einigen Tagen spontane Abheilung. Stelle 4 unverändert.

Die Thermolabilität der Pilze hat schließlich noch ein therapeutisches Interesse.

Auf die experimentellen Ergebnisse sich stützend, versuchte Zinsser im Jahre 1894 therapeutische Maßnahmen gegen Dermatomykosen, indem er Favus mit Wärme zu behandeln versuchte.



Später wurde dasselbe Prinzip von Welander und Jaurisch beim Herpes tonsurans capillit. und unlängst von Petersen bei der Behandlung gegen Blastomykose in Anwendung gebracht.

Schließlich kann man vielleicht die Ergebnisse der oben angeführten Versuche, d. i. die abtötende Wirkung der Wärme auf die Pilze zur Erklärung der Tatsache heranziehen, nach welcher sich die Pilze mit großer Vorliebe in und um das Haar ansiedeln.

Da das Haar ein schlechter Wärmeleiter ist, muß die Temperatur an dem Haare mehr oder weniger niedriger als an anderen Hautteilen sein; vielleicht kann die Infektion der behaarten Hautteile durch den Pilz erleichtern, und diese Anschauung könnte uns den innigen Konnex zwischen Dermatomykosen und Haaren erklären.

Nach Tomasczewski ist als Ursache dafür, daß die Pilze des Achorion Quinckeanum nie in die innere Haarwurzelscheide eintreten, deren geringes Wärme- und großes Sauerstoffbedürfnis anzunehmen.

Ebenso wie bei allen von außen kommenden Infektionen muß eine Verletzung der Hautoberfläche für das Entstehen von Dermatomykosen von ausschlaggebender Bedeutung sein.

Die günstigen Bedingungen für eine Infektion sind nicht nur durch die Entstehung einer Eingangspforte gegeben, sondern der durch erhöhte Sekretion an der verletzten Stelle erhöhte Feuchtigkeitsgehalt schafft bessere, dem Pilzwachstum zuträglichere lokale Verhältnisse.

Ist die Verletzung der Haut eine sehr tiefe, so werden für eine Pilzinfektion durch erhöhte Temperatur und Sauerstoffmangel für die Entwicklung der Pilze sehr ungünstige Bedingungen geschaffen und unter solchen Umständen entwickelt sich, und auch da in seltenen Fällen, nur die Ektothrix.

Ein oberflächlicher Verlust der Epidermis (Erosion, Exkoriation), bei welchem sich die für die Pilze schädlichen Einflüsse einer tieferen Wunde nicht geltend machen, begünstigt ungemein die Ansiedelung von Pilzen.

Nach Sabouraud und anderen Autoren läßt sich für die Art der Ausbreitung der Pilze in der Haut folgender Verlauf annehmen:

Das Mikrosporon wächst zuerst in der Epidermis, dann tritt es von da aus in die Follikelmündung, dort bildet sich eine leichte zusammengepreßte Pilzvegetation um das Haar, die die Follikelmündung in Form eines Konus erfüllt. Von dort aus wandern die Pilze in die Epidermis des Follikels, dem Haare entlang in die innere Wurzelscheide von oben nach unten und bilden um das Haar, hauptsächlich oberhalb der



Kutikula, einen dicht angeordneten Sporenmantel. Gleichzeitig dringen einige Pilzfäden unter die Kutikula in das Haar oberhalb des Haarbulbus ein und entwickeln sich dort weiter.

Die Endothrix umgibt das Haar im intrafollikulären Anteile mit einem etwas breiteren Myzelium als Mikrosporon und es kommt zur Bildung von Ketten. Dieser Pilz dringt gleichfalls unter die Kutikula ein und es entwickelt sich auch eine Vegetation im Haare. Die Endothrix zeigt keine Bildung von Sporengruppen, sondern bildet überall Ketten und breitet sich gegen den Bulbus und nach dem freien Ende des Haares aus. Im späteren Stadium verschwindet jede Spur des Myzels außerhalb des Haares, dasselbe ist nur im Haare zu finden.

Die Ektothrix tritt auch zunächst in die Epidermis des Follikels ein. Später kommt es um das Haar herum zur Bildung einer sehr dicht gedrängten Sporenscheide in Form von Ketten. Dringt dieser Pilz in das Haar, was ziemlich selten der Fall ist, so kann man dabei besonders deutlich die Kettenbildung der Sporen beobachten. — Zum Unterschiede von der Endothrix ist die Ektothrix durch die Bildung eines äußeren Sporenmantels in ihrer weiteren Entwicklung charakterisiert.

Das Resultat meiner bisher darüber angestellten Untersuchungen stimmen genau mit den oben erwähnten überein.

Es geht hieraus hervor, daß der Verlust von Epidermis für die erste Ansiedelung aller Pilze von großer Bedeutung ist. Dies gilt auch in hohem Grade für Ektothrix, bei welcher trotz Eindringens in die tieferen Schichten, die Epidermis doch die erste Ansiedelungsstelle bildet.

Meine Infektionsversuche an Meerschweinchen waren folgende:

Ich habe zuerst die Blochsche Methode versucht, um eine sichere Überimpfung zu erzielen. Nach Kurzschneiden der Haare wird direkt ein Teil des Kulturrasens auf die Hautstelle übertragen und mit Sandpapier verrieben. Diese Methode hat m. E. gewisse Nachteile. Durch das Verreiben mit Sandpapier werden die Pilze sehr unregelmäßig auf der Haut verteilt und das Impfresultat wird dadurch unsicher. Außerdem müssen sehr große Mengen von Impfmaterial verwendet werden. Durch die notwendige Manipulation mit den Händen werden die Finger des Experimentators für eine eventuelle Invasion von Pilzen gefährdet.

Ich bediente mich folgender Versuchsanordnung: Die Haare werden an einer Stelle des Rückens des Versuchstieres kurz geschnitten, diese Stelle wird dann mit Sandpapier, und zwar so abgerieben, daß es zu einem leichten, nicht blu-

tenden Epidermisverlust kommt. Erst auf die solcherweise präparierte Stelle wird etwas von einer Emulsion einer mindestens zwei Wochen alten Pilzkultur aufgetropft.

Die Pilzemulsion wird hergestellt, indem ein Drittel einer Röhrchenkultur mit 3 *ccm* Fleischbouillon in einem Glasmörser vorsichtig zerrieben und möglichst gleichmäßig vermischt wird. Mit dieser Methode konnte eine gleichmäßige Verteilung der Pilze auf die zu impfende Hautstelle und mit Sicherheit eine Infektion erzielt werden.

Wenn die Infektion bei dem Versuchstiere anging, so kam bei Ektothrix und Mäusefavus nach 5 bis 7 Tagen, bei Endothrix, Mikrosporie und Favus nach 7 bis 10 bis 14 Tagen ein typischer Trichophytie- oder Favusausschlag zustande und die Pilze waren immer in normaler Gestalt nachweisbar.

Weiterhin verlief der Krankheitsprozeß in 2 bis 4 Wochen, und fast immer war bis zuletzt die Anwesenheit des Pilzes nachweisbar.

Welche große Rolle ein Epidermisverlust für die Übertragung des Pilzes spielt, ist aus nachfolgender Tabelle meines Versuches leicht zu ersehen.

In meinen Tabellen habe ich die nachfolgenden Bezeichnungen für die makroskopischen und mikroskopischen Befunde angewendet (Tabelle II.):

I	= Infiltration.	w	= wenig.
O	= Oberflächlich.	n. 5 T.	= nach 5 Tagen.
Abs	= Abschuppung.	++	= massenhaft Pilze.
Sch	= Schuppung.	+	= Pilze ziemlich reichlich.
R	= Rötung.	E+	= Vorhandensein der Pilze in der Epidermis.
s	= sehr.		
st	= stark.	—	= keine Pilze.
M	= Meerschweinchen.	K	= Kaninchen.
Tr	= Trichophyton.	A	= Achorion.

Infektion beim Menschen.

Man muß im Alltagsleben mechanische Traumen, wie Kratzwunden bei Ekzemen, Pedikulosis und anderen juckenden Krankheiten, chemische Reize, Erosionen durch Schweiß, Epithelmazeration durch protrahierte Bäder als zur Infektion disponierende Momente ansehen; mit anderen Worten, alle diese Zustände werden für das Eindringen von Pilzen günstige Bedingungen schaffen.



Die Barttrichophytie bei Erwachsenen wird meist durch den beim Rasieren entstehenden Epidermisverlust bei Anwesenheit des Pilzes übertragen. Diese Übertragungsweise entspricht der von uns oben angeführten Versuchsanordnung. Schon Jacobi und Kräpelin beobachteten den schnellen Ausbruch einer universellen Trichophytie nach einem permanenten Bade bei Nervenkranken. Wenn auch eine Entzündung die Entwicklung der Pilze verhindert und die Eiterkokken den Trichophytonpilz im Wachstum überwuchern, wie Marianelli berichtet, so ist eine Epithelläsion bei Ekzem doch schon hinreichend, um die Infektion durch den Pilz zu begünstigen. Ich habe in dieser Beziehung Versuche bei Meerschweinchen angestellt und das Resultat in obigen Protokollen angeführt.

Auch die aus vielen klinischen Statistiken ersichtlichen Lokalisationen der Pilze auf verschiedenen Körperteilen, lassen auf einen Zusammenhang zwischen Epidermisläsion und Entstehung von Pilzerkrankungen schließen.

Ich will diese Statistiken hier auszugsweise anführen (s. Tabelle III.)

Aus dieser Tabelle ersieht man, daß wenig resistente Pilze (Endothrix, Mikrosporie, Favus) besondere Vorliebe für Haare und Nägel haben; stark resistente dagegen (Ektothrix) mehr die glatte Haut, als die behaarten Teile befallen.

Obgleich die glatte Körperhaut die meiste Gelegenheit hat, mit den Pilzen in Berührung zu kommen und auch hier die meisten Epidermisläsionen vorkommen, so bringen es hier meist nur die resistenten Pilzarten zu einer Ansiedelung, da sie wegen ihrer Resistenz Oberhand über die Schutzkräfte des Organismus gewinnen, während die wenig resistenten Pilze zugrunde gehen.

Seit langer Zeit ist die Tatsache bekannt, daß Männer häufiger von Pilzkrankheiten befallen werden, als Frauen. Ich habe die diesbezüglichen Resultate einiger Statistiken in Tabelle IV zusammengestellt und verweise besonders auf die japanischen Statistiken, aus welchen hervorgeht, daß die Kopftrichophytie bei Weibern zu den seltenen Vorkommnissen gehört, während Männer sehr häufig von dieser Krankheit befallen werden (s. Tabelle V.)



Tabelle II.

A. Impfungen ohne eine vorherige Reibung der Haut.

Des Tieres	Impfungspilzart	Alter der Kultur	Datum der Impfung	Datum des Ausbruches	Lokale Symptome	Datum der Heilung	Dauer des Krankheitsprozesses	Anmerkungen
M. Nr. 5	Stamm Kluge	1 Monat	17./X. 1910	+ 27./XII.	7. Abs.	25./I. 1911	30	1 Stelle
23	Micro. lanos.	2 Wochen	25./XI. „	—	.	.	.	3St.1./XII.tot
24	„	„	„	—	.	.	.	2 Stellen
48	Favus	1·5 Monate	7./I. 1911	—	.	.	.	1 Stelle
50	„	„	„	—	.	.	.	„
52	Tr. faviform.	1 Monat	„	—	.	.	.	„
66	Tr. craterif.	2 Wochen	8./II. 1911	—	.	.	.	„
K. Nr. 2	Tr. gyps.	„	12./I. „	+ 30./I.	S.St.J. mit Ker.c.	15./II.	16	„
3	„	50 Tage	27./VII. „	+ 7./VIII.	„	28./VIII.	21	„
M. Nr. 89	Favus	1 Monat	8./IV. „	—	.	.	.	„
106	Micr. lanos.	3 Wochen	30./VIII. „	—	.	.	.	„

B. Impfung nach vorheriger Reibung der Haut.

Des Tieres	Impfungspilzart	Alter der Kultur	Datum der Impfung	Datum des Ausbruches	Lokale Symptome	Datum der Heilung	Dauer des Krankheitsprozesses	Anmerkungen
M. Nr. 1	Tr. Niv. Stamm Kluge	2 Wochen	3./XI. 1910	12./XI.	Abs. g	28./XI.	16	+ 2 Stellen
15	Tr. Niv. rad.	„	30./XI. „	5./XII.	„	19./XII.	14	+ 1 Stelle
17	Tr. gyps.	„	25./XI. „	30./XI.	„	24./XII.	25	+ 1 „
18	„	„	„	2./XII.	„	28./XII.	26	+ 1 „
19	„	„	„	„	Abs. w. g. O.	20./XII.	18	+ 1 „
20	„	„	„	„	Abs. g	22./XII.	20	+ 1 „
21	„	„	„	5./XII.	„	27./XII.	22	+ 1 „
22	„	„	„	2./XII.	„	24./XII.	22	+ 1 „
23	Micro. lanos.	4 Wochen	3./XII. 1910	9./XII.	Abs. O. R.	28./XII.	19	+ 2 „
24	„	„	12./XII. „	19./XII.	„	8./I. 1911	25	+ 2 „
								nach der Blochschen Methode

M. Nr.	Stamm Kluge (Tr. Niv.)	Mit Schuppen vom Tier geimpft	25./XI. 1910	6./XII.	Abs. O. R.	.	.	+1 Ausbruch langsam, 7./XII. tot
27	Tr. cerebrif.	4 Wochen	3./XII. „	10./XII.	„	27./XII.	17	+ 2
32	Tr. acumin.	3 Wochen	12./XII. „	19./XII.	„	7./I. 1911	2	+ 1
33	„	„	„	„	„	6./I. „	19	+ 1
35	Tr. cerebrif.	„	„	„	„	8./I. „	21	+ 1
36	„	„	„	„	„	5./I. „	18	+ 1
38	„	1 Monat	17./XII. 1910	2./I. 1911	„	24./I.	22	+ 1 sehr langsames Wachstum
39	„	„	17./XII. „	„	„	29./I.	27	+ 1 „
10	Tr. Niv.	3 Wochen	„	27./XII.	Abs. w. g.	25./I. 1911	29	+ 1 „
48	Favus	1·5 Monate	7./I. 1911	—	.	.	.	— 1
48	T. cerebrif.	3 Wochen	28./I. „	8./II.	Abs. O.	1./III.	21	+ 1
50	Favus	1·5 Monate	7./I. „	15./I.	Scutula O. Abs.	28./I.	13	+ 1
52	Tr. faviform.	1 Monat	„	17./I.	O. Abs. w. I.	5./II.	29	+ 1
66	Tr. craterif.	2 Wochen	3./II. 1911	9./II.	Abs. O. R.	15./III.	32	+ 1
67	Ach. Quinck.	„	„	8./II.	Scutula S. St. g.	4./III.	24	+ 2
74	Tr. Niv.	1 Monat	15./II. 1911	22./II.	Abs. S. st. I.	18./III.	26	+ 1
75	Tr. acum.	2 Wochen	22./II. „	1./III.	Abs. O. R.	2./IV.	23	+ 1
80	Tr. Niv.	„	27./II. „	7./III.	Abs. St. I.	21./III.	15	+ 1
80	Tr. gyps.	„	„	5./III.	„	„	17	+ 1
81	Ach. Quinck.	1 Monat	7./III. 1911	12./III.	Scutula S. St. I.	10./IV.	29	+ 1
87	„	7 Wochen	26./V. „	30./V.	„	14./VI.	16	+ 2
88	Favus	3 Wochen	24./IV. „	1./V.	Scutula O. R. Abs.	19./V.	19	+ 2
89	„	1 Monat	8./IV. „	15./IV.	„	30./IV.	16	+ 2
94	„	2 Monate	13./V. „	20./V.	„	29./V.	10	+ 2
103	„	„	10./VIII. „	18./VIII.	„	.	.	+ 2 29./VIII. tot, Skutula noch vorhanden

B. **Impfung nach vorheriger Reibung der Haut.**

Des Tieres	Impfungspilzart	Alter der Kultur	Datum der Impfung	Datum des Ausbruches	Lokale Symptome	Datum der Heilung	Dauer des Krankheitsprozesses	Anmerkungen
M. Nr. 104	Ach. Quinck.	2 Monate	10./VIII. 1911	16./VIII.	Skutula St. I.	6./IX.	21	+ 2
105	„	1 Monat	18./VIII. „	22./VIII.	„	11./IX.	20	+ 3
109	Micro. lanos.	„	9./IX. „	16./IX.	Abs. w. I. R.	.	.	+ 1 1./X. tot
113	Ach. Quinck.	mit Schuppen vom Tier geimpft	4./X. „	8./X.	Scutula g. R.	24./X.	16	+ 2
K. Nr. 2	Tr. gyps.	2 Wochen	12./I. „	19./I.	Abs. St. g. Kerion celsi	15./II.	27	+ 1
3	„	7 Wochen	27./VII. „	8./VIII.	„	31./VIII.	28	+ 1
4	„	„	28./VII. „	4./VIII.	„	5./IX.	32	+ 1

Tabelle III.

Autoren	Orte, Länder	Arten der Dermatomykosen	Gesamte	Zahl an der behaarten Haut	Zahl an der unbeh. Haut	Zahl an Nägeln	Anmerkung
White	Boston	Mikrosporie	139	120	19	—	
Wenner	St. Gallen (Schweiz)	Mikrosporie (M. lanos.)	45	45	32	—	
Huber	Schöneberg	Mikrosp. (M. Audouin)	34	28	6	—	
Sabouraud	Paris	Mikrosporie	161	160	2	—	
Nobl	Budapest	Kopftrichophytie (Megolosp.)	40	38	2	—	
Sabouraud	Paris	Trichophytie	287	244	44	1	
Bloch	Basel	Mikrosporie	196	170	26	—	
Dohi, Orikoski, Mine	Tokio, Japan	Mikrosporie, Trichoph.	1843	733	1038	60	
Kusunoki	Nagoya, Japan	"	86	32	52	2	
Doutrelepont	Bonn	Favus	174	120	54	—	
Paulus	"	"	201	122	73	—	Kopf und Haut 6
Chiappo	Pisa	"	137	134	3	—	
Glück	Sarajevo, Bosnien	"	200	192	3	5	
Bernhardt	Warschau	"	175	174	1	—	
Lorénz	Greifswald	"	6	5	1	—	
Sabouraud	Paris	"	52	51	1	—	

Zusammenhang zwischen Lokalisation und Pilzarten (Sabouraud).

Pilzarten	Gesamtsumme	Kopf	Bart	Unbehaarte Haut	Nägel
Trichophyt. gypseum	24	6	2	16	—
Tr. faviforme	9	1	2	7	—
Endothrixe	233	212	12	9	1

Tabelle IV.

Autoren	Orte, Länder	Art der Dermatomykosen	Gesamte Summe	Männer	Weiber
White . . .	Boston	Mikrosporie	139	80	59
Nobl	Budapest	Kopftrich.	40	34	6
Wenner . .	St. Gallen (Schweiz)	Mikrosporie (M. lanos.)	45	36	9
Huber . . .	Schöneberg	Mikrosporie (M. Audouin)	34	27	7
Bloch . . .	Basel	Mikrosporie	196	161	35
Momose, Toyama . .	Tokio	Kopftrichophytie	57	57	—
Sh. Dohi, Mine . .	"	"	29	29	—
Orikoshi. .	"	Mikrosporie Trichophytie	1843 (in 11 Jahrgängen)	1602	241
Takahashi.	"	Kopftrich.	20	16	4
Matsuura .	Kyoto, Japan	Mikrosporie Trichophytie	740 (in 8 Jahrgängen)	592	148
Kusunoki .	Nagoya, Japan	"	86 (in 8 Jahrgängen)	71	15
Paulus . . .	Bonn	Favus	201	121	80
K. Dohi, Mine, Orikoshi	Tokio	"	77	68	9

Nach meiner bisherigen Forschung wird die Kopftrichophytie in Japan durch Microsporon lanosum und Trichophyt. crateriforme oder Tr. violaceum (nach Sabouraud) hervorgerufen, worüber ich später berichten werde.

Ich dachte den Grund dafür, daß die Kopftrichopyhtie besonders bei den Japanerinnen so selten ist, darin sehen zu dürfen, daß den Gebräuchen entsprechend bei der Haarfrisur sehr viel Öl verwendet wird, was das Brüchigwerden der Haare hintanhält und die Kopfhaut sehr geschmeidig macht (wodurch Erosionen der Epidermis verhindert werden). Die zur Bekräftigung dieser Anschauung angestellten Tierversuche, bei welchen vor Auftragung der Pilzkultur auf die behaarte Haut von Meerschweinchen, dieselbe mit Oleum olivarum oder Schweinefett behandelt wurde, bestätigten diese Anschauung jedoch in keiner Weise.

Tabelle V.

Des Tieres M. Nr.	Impfungs-pilzart	Alter der Kultur	Datum der Impfung	Datum des Ausbruches	Lokale Symptome	Zahl der Impfstellen	Resultat	Datum der Heilung	Dauer des Krankheits-prozesses	Vorbehandlung
3	Tr. niveum	2 Wochen	3./XI. 10	12./XI. 10	St. g. Abs.	1	+	28./XI.	16 Tage	1% Kaliseife innerhalb 10 Tagen, 2mal nach Reibung geimpft.
"	"	"	"	.	.	1	—	.	.	dto. ohne Reibung.
7	"	"	"	12./XI. 10	St. g. Abs.	1	+	.	16 Tage	1 Woche vor Impfung mit 1% Kalilauge nach Reibung geimpft.
"	"	"	"	.	.	1	—	.	.	dto. ohne Reibung geimpft.
28	Tr. cerebrif.	4 Wochen	12./XII.10	.	.	1	—	.	.	In 2 Wochen 3mal mit 10% Kalilauge, ohne Reibung.
26	Tr. niveum Stamm Kluge	2 Wochen vom Tiere	25./XI. 10	.	.	1	—	.	.	In 2 Wochen 2mal Schweinefett, dann ohne Reibung geimpft.
2	"	2 Wochen	3./XI. 10	10./XI. 10	St. g. Abs.	2	+	28./XI.	19 Tage	dto. nach Reibung geimpft.
4	"	"	"	14./XI. 10	I. Abs.	2	+	"	14 Tage	In 2 Wochen 2mal mit Olivenöl, dann nach Reibung geimpft.
27	Tr. cerebrif.	4 Wochen	3./XII. 10	10./XII.10	O. R. Abs.	1	+	27./XII.	17 Tage	dto.
28	"	"	"	12./XII.10	"	2	+	30./XII.	18 Tage	Nach Reibung Olivenöl, dann ohne Reibung geimpft.
39	Tr. gypseum	3 Wochen	17./XII.10	.	.	1	—	.	.	.

Die oben angeführte Tabelle gestattet den Schluß, daß Öl und Fett keinen schädigenden Einfluß auf die Pilze haben und bei bestehender Epithelläsion deren Entwicklung nicht verhindern.

Trotzdem diese Versuche ein negatives Resultat ergeben haben, so möchte ich, da sich ja die im Tierversuch erhaltenen Ergebnisse nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen lassen, meine oben dargelegte Anschauung nicht aufgeben. Zu diesem Festhalten veranlassen mich Versuche von Kräpelin, nach welchem es bei Anwendung von permanenten Bädern sehr viel seltener zu Pilzvasionen in die Haut kommt, wenn dieselhe mit Fett vorbehandelt wurde. Andererseits muß auch berücksichtigt werden, daß das seltenere Vorkommen der Kopftrichophytie bei Mädchen durch die seltenere Gelegenheit zur Infektion bedingt sein kann.

Obgleich alle Hyphomyzeten sehr resistent gegen Trokkenheit sind, so ist es doch ohne weiteres begreiflich, daß eine bestehende Feuchtigkeit dem Pilzwachstum viel zuträglicher ist und dieselbe die Infektionschancen erhöht.

Die Anwesenheit von Schweiß und Sekret hat nicht nur die Bedeutung einer Feuchtigkeitszunahme an der der Infektion ausgesetzten Stelle, sondern bedeutet auch eine größere Nahrungsmittelzufuhr für die Pilze, weshalb eine feuchte Haut ein trefflicher Nährboden für die Pilze sein muß.

Bei langem Züchten auf künstlichem Nährboden werden dieselben sehr resistent gegen Trockenheit, jedoch ist die Resistenz je nach der Art des Pilzes oder je nach der Art seines Stammes verschieden. Ebenso fällt auch der Art und Menge des Nährbodens eine bedeutsame Rolle zu. Im allgemeinen sind die Stämme auf Kartoffel viel haltbarer als auf Agar, da sie auf ersteren viel leichter versporen. Plaut erwähnt, daß eine bestimmte Art von Trichophyton acht Monate auf Agar lebensfähig war und daß der Favuspilz sich sechs Monate auf Kartoffel hält.

Nach Sabrazès bleibt der Favuspilz in trockenem Zustande zwei Jahre lebensfähig, nach Tischontkine nur einen Monat.

Pollitzer und Gilchrist berichten, daß der Trichophytonpilz auf Nährboden 6 bis 12 Monate gegen Trockenheit resistent ist.

Das Resultat meiner auf diese Frage bezugnehmender Versuche ist folgendes:



Tabelle VI.

Untersuchungen über die Resistenz gegen Austrocknung.

Pilzarten	Datum der ersten Impfung	Nährboden der ersten Impfung	Datum der zweiten Impfung	Intervall zwischen beiden Impfungen	Dauer bis zur Kolonieentwicklung	
					erst in Zimmertemperatur	dann im Backofen von 37° C
Tr. niv. radian (Stamm Kluge)	19./VII. 1910	3% Maltose-Fleischagar	22./IX. 1911	14 Monate	+ 5 Tage nach Impf.	.
Tr. rosaceum	4./II. 1911	„	„	7·5 Monate	— 6 Tage	— noch nach 10 Tagen
Tr. acumin.	22./X. 1910	„	7./X. 1911	1 Jahr	— 15 „	.
Tr. craterif.	26./I. 1911	„	22./IX. 1911	8 Monate	— 6 „	+ am 3. Tage
Micro. Audouinii	6./I. 1911	„	„	8·5 Monate	— 6 „	+ am 2. Tage
Micro. lanosum	22./X. 1910	„	7./X. 1911	1 Jahr	— 15 „	.
„	28./XII. 1910	Kartoffel	„	9·3 Monate	+ 3 „	.
„	13./II. 1910	3% Maltose-Fleischagar	22./IX. 1911	7·3 Monate	+ 4 „	.
Favuspilz	6./I. 1911	„	„	8·5 Monate	— 6 „	+ am 3. Tage
„	26./I. 1911	„	„	8 Monate	— 6 „	+ am 2. Tage

Wir ersehen aus dieser Tabelle, daß die gegen Hitze sehr resistente Ektothrix auch gegen Austrocknung viel resistenter ist, als die empfindlicheren Endothrix, Mikrosporon und Favuspilz. Darum kann als Ursache für die Bildung der oberflächlichen Hauterkrankungen durch Favus, Mikrosporie und Endothrix nicht deren verhältnismäßig starke Resistenz gegen Trockenheit, sondern die geringe Tenazität für die in den tieferen Hautteilen bestehende Wärme angesehen werden.

Von dem oben geschilderten Standpunkte aus erscheint es uns als erklärlich, warum das Mikrosporon furfur bei seiner geringen Wärme- und Trockenheitsexistenz sich an der Hautoberfläche schwacher, leicht schwitzender Individuen ansiedelt.

Jacobi teilt Fälle mit, bei welchen ein wenig virulenter Pilz im permanenten Bade oder nach demselben sich oberflächlich in der Haut entwickelte und außerhalb des Bades durch Mangel an Feuchtigkeitszufuhr rasch verschwand.

Ähnlich wie hier, bildet die von Dermatomykosen häufig heimgesuchte Haut kleiner Kinder durch die Anwesenheit physiologischer Sekrete einen günstigen Nährboden für die Dermatomyzeten.

Von großer Bedeutung für das Entstehen verschiedenartiger Dermatomykosen sind die Gelegenheiten, welche sich für eine Berührung mit dem Pilz bieten. Für das so seltene Auftreten der auf Tieren lebenden Ektothrix bei Frauen und Kindern, kann wohl der Umstand verantwortlich gemacht werden, daß dieselben, im Gegensatz zu Männern, nur selten Gelegenheit zur Infektion haben.

Wie aus der oben angeführten Tabelle Nr. IV ersichtlich ist, tritt die Kopftrichophytrie bei Knaben häufiger auf als bei Mädchen. Die langen Kopfhaare der letzteren schützen die Kopfhaut viel besser, der Zugang zur Epidermis und den Follikeln ist bedeutend erschwert. Die verschiedene Art der Spiele bei Knaben und Mädchen kann vielleicht auch für das häufigere Auftreten von Kopftrichophytien bei Knaben ins Gewicht fallen.

Das viel häufigere Auftreten von tiefen Trichophytien an der Körperhaut als an der Kopfhaut wäre vielleicht auch durch den häufigeren Kontakt der ersteren mit dem Erreger zu erklären. Trotzdem ist nicht zu vergessen, daß viele oberflächliche Trichophytien nur darum an der Körperhaut nicht angehen, weil die wenig virulenten Pilze nicht imstande sind, eine Infektion zu setzen.

Die durch wenig virulente Pilze hervorgerufenen Dermatomykosen befallen mit Vorliebe die Kopfhaut der Kinder, wie aus statistischen Notizen verschiedener Autoren hervorgeht.



Eine richtige Erklärung für diese Tatsache wird jedoch seit langem gesucht.

Ich will hier aus der Literatur einige Angaben anführen, welche auf diese Tatsache Bezug haben:

Fr. Dr. Trachsler beobachtete in Hamburg unter elf Fällen durch Microsporon lanosum hervorgerufenen Mikrosporien 9 Kinder und 2 Erwachsene. Huber veröffentlichte 34 Fälle nur kindlicher Mikrosporie bei einer Epidemie, verursacht durch Microsporon Audouinii, in Schöneberg. Zollikofer und Wenner berichteten über 45 Fälle des Microsporon lanosum nur bei Kindern in St. Gallen in der Schweiz. Sabouraud betonte auf Grund seiner Beobachtungen, daß die Mikrosporie fast ausnahmslos Kinder befällt. Momose und Toyama berichteten über 57 Fälle von Kopftrichophytie bei Schulknaben in Tokio, Sh. Dohi über 29 Fälle bei Schulknaben in Tokio.

Genauere Daten sind aus Tabelle VII zu ersehen.

Die aus dieser Tabelle ersichtlichen Tatsachen lassen sich dahin kurz zusammenfassen, daß die durch wenig virulente Pilze hervorgerufenen Dermatomykosen — Favus, Mikrosporie — am häufigsten bei Kindern von 6 bis 10 Jahren zu beobachten sind, dagegen das Ekzema marginatum — durch einen stark virulenten Pilz erzeugt — mit Vorliebe Erwachsene zwischen dem 21. und 25. Lebensjahre befällt. Das letztere wurde in Japan oft beobachtet. Unbestritten ist wohl die Tatsache, daß je höher das Alter des Patienten, desto größer die Virulenz des krankheitserregenden Pilzes ist.

Wenn man auch die Frage, weshalb die wenig resistenten Pilzarten so häufig bei Kindern vorgefunden werden, noch nicht als gelöst betrachten kann, so findet diese Tatsache ihre Erklärung vielleicht darin, daß Kinder viel häufiger Gelegenheit zur Infektion haben als Erwachsene und daß der kindliche Organismus durch seine schwachen Schutzvorrichtungen viel weniger gegen eine Invasion der Pilze geschützt ist.

Daß eine zarte Haut eine wesentlich begünstigende Rolle bei Pilzinfektionen spielt, ersehen wir auch aus den Versuchen Blochs, bei welchen es — wenn auch mit Mühe — gelang, das Microsporon Audouinii, welches bei Kindern epidemisch vorkommt, auf neugeborene Ratten mit Erfolg zu impfen.

Da eine Erosion für die Infektion durch Pilze von ausschlaggebender Bedeutung ist, muß es bei Kindern, an denen Erosionen und Ekzematisierungen usw. wegen der Vulnerabilität ihrer dünnen Haut sehr leicht zustande kommen können, viel leichter zur Infektion kommen, als bei Erwachsenen. Bei



Tabelle VII.

Autoren	Pilzart	Ort									Zusammen
Bloch	Mikrosporie (M. Audouinii)	Basel	Lebensjahr des Patienten	1—6	6—10	10—13	über 13	—	—	—	—
			Anzahl der Erkrankungen	47	89	55	5	—	—	—	196
Paulus	Favus	Bonn	Lebensjahr des Patienten	0—1	1—5	6—10	10—15	16—20	20—30	über 30	—
			Anzahl der Erkrankungen	8	20	62	53	27	23	13	201
Dohi, Mine, Orikoshi	Kopftrichophytie	Tokio	Lebensjahr des Patienten	1—5	6—10	11—15	16—20	21—25	25—30	über 30	—
			Anzahl der Erkrankungen	100	326	134	57	25	12	26	678
„	Trichophytie am Gesichte	„	„	27	59	47	28	17	5	7	180
„	Eczema margin.	„	„	4	5	3	94	287	83	209	685
„	Favus	„	„	0	7	29	29	18	3	1	77
Takahashi	Kopftrichophytie	„	„	5	5	7	1	1	1	1	20
Kusunoki	Kopftrichophytie	Nagoya	Lebensjahr des Patienten	1—2	3—6	7—11	12—15	16—20	über 20	—	—
			Anzahl der Erkrankungen	3	7	12	3	0	6	—	31
„	Trichophytie an der unbehaarten Haut	„	„	4	2	5	0	2	40	—	53

Knaben wird neben den oben beschriebenen Dispositionsmomenten noch der kurz geschorene Kopf durch Exponierung der Epidermis die Berührungs- und somit die Infektionsmöglichkeit erhöhen.

Sabouraud und Bloch beobachteten bei Mikrosporie, Scholz und Dobel bei Favus spontane Ausheilung der jeder Behandlung trotzenden Affektionen mit Eintritt der Pubertät. Diese spontane Ausheilung schreiben die Autoren einer für den Pilz ungünstigen Veränderung des Nährbodens, welche mit Eintritt der Pubertät zustande gekommen sein sollte.

Ich möchte diese Erscheinung eher dahin deuten, daß durch die geringe Virulenz und oberflächlichen Sitz der Erkrankung eine Immunität erst spät und in diesen Fällen zufällig in den Pubertätsjahren zustande kam.

Daß Erwachsene vor einer Mikrosporie oder Favusinfektion verschont bleiben, wird meist daran liegen, daß denselben weniger Gelegenheit zur Berührung mit den Pilzen geboten wird als Kindern. Von 11 Mikrosporiekranken, welche Frau Dr. Trachsler in Hamburg beobachtete, waren 2 erwachsen; in der Statistik von Paulus (Bonn) sind von 201 Favuskranken nur 36 über 20 Jahre alt. Es ist wohl auch kaum anzunehmen, daß Erwachsene bei schon eingetretener Infektion besondere Schutzvorrichtungen besitzen, die bei Kindern nicht vorhanden sein sollten.

Müßte die Annahme, daß Erwachsene besondere Schutzvorrichtungen im Sinne einer Immunität gegen Pilzerkrankungen besitzen, zu Recht bestehen, so müßte bei denselben auch der Verlauf von Trichophytien (starke virulente Erreger) ein viel kürzerer und milderer sein als bei Kindern. Im Widerspruche dazu würde der lange Verlauf von Ekzema marginatum bei Erwachsenen sein, der ja von früher her schon allgemein bekannt ist und auf welchen ich neuerdings auf Grund klinischer Beobachtungen in Japan hingewiesen habe. Die folgende Tabelle zeigt den Verlauf des Ekzema marginatum, welches man in großer Häufigkeit in Japan beobachten kann.

Tabelle VIII.

	Monate					Jahre								Total
Zeitdauer bis zur Behandlung	3	4	6	7	10	1	2	3	4	5	6	8	11	—
Zahl der Fälle	2	3	3	1	2	4	3	3	1	2	1	1	1	27

Prophylaxe.

Zur Verhütung einer epidemischen Ausbreitung von Pilzerkrankungen (Mikrosporie, Trichophytie, Favus) ist zwar die staatlich organisierte Bekämpfung dieser Erkrankung von allergrößter Wichtigkeit, aber eine nicht minder wichtige Bedeutung müßte Verhütungsmaßregeln, welche den Eintritt der Infektion hintanhalten, beigemessen werden.

Von großer Wichtigkeit ist selbstverständlich eine energische und baldige Behandlung der Infizierten und eine Verhütung von Neuinfektionen durch bereits Erkrankte. Die die Infektion übertragenden Gegenstände: Kämme, Wäsche etc. sind gründlich zu desinfizieren. Für die individuelle Prophylaxe gelten dieselben Maßregeln, welche für die Prophylaxe anderer Infektionskrankheiten Gültigkeit haben.

Da Epidermisverluste ein Dispositionsmoment für die Infektion bilden, so soll man vor Kratzen und Dauerbädern warnen, starke Schweißsekretion zu verhindern suchen und juckende Hauterkrankungen (Ekzema, Pediculosis etc.) schnell der Heilung entgegenführen.

Trotz aller Vorsichtsmaßregeln ist es bei den heutzutage bestehenden Einrichtungen möglich, daß es zu einer Infektion kommt. Darum müßte es Maßnahmen geben, welche imstande wären, diesen Fehler der Prophylaxe durch sofortige Vernichtung des Pilzes an der infizierten Stelle wieder gut zu machen.

Die häufigste Infektionsgelegenheit findet heute in den Barbierstuben statt. Ich bin der Ansicht, daß bei dieser Gelegenheit die Pilze in den durch brüskes Rasieren gesetzten Epidermisverlust eindringen. Ich habe daher zahlreiche Versuche an Tieren angestellt, um die Frage zu beantworten, ob die in den Epidermisverlust eingedrungenen Pilze durch chemische Mittel sofort und sicher vernichtet werden können. Zu meinen Versuchen benutzte ich Kaninchen und Meerschweinchen und pharmakologische Mittel, welche ich in der aus Tabelle IX ersichtlichen Reihenfolge verwendete.

Bezüglich der Impfung hielt ich mich an den schon oben angeführten Modus, welcher im II. Abschnitte geschildert ist.

5 bis 10 Minuten nach der Impfung wurden verschiedene Medikamente in Form von Lösungen und Salben sorgfältig auf die Haut aufgetragen, so daß sie mit den Pilzen sicher in innige Berührung kommen mußten. Dabei ist es unbedingt notwendig, daß die Pilze gleichmäßig auf die Haut aufgetragen werden und der zu überimpfende Pilzrasen zu einem feinen, aus möglichst gleichen Körnern bestehenden Staub verrieben wird. Nur dann können die Pilzelemente in



gleichmäßiger Weise mit dem applizierten Medikament in Berührung treten.

Bei nicht gelungenem Infektionsversuch sieht man an der Infektionsstelle 5 bis 6 Tage nach dem Versuche feuchte, dicke Borken oder lamellöse, lockere Schuppen sich entwickeln. Gelingt die Infektion, so kommt es nach diesem Stadium, nachdem die lockere Kruste abgefallen ist, zur Bildung kleiner weißlicher, festhaftender, typischer Schuppen an der Wunde. Nach 6 bis 8 Tagen entwickelt sich eine scharf begrenzte, schuppende Effloreszenz, in welcher man einige Tage später Pilze nachweisen kann. Bei negativem Ausfall des Versuches ist die Begrenzung der Versuchsstelle eine unregelmäßige und es sind nur Involutionsformen, zum Teil geschwollen, nachweisbar. Bei positivem Ausfall kommt es nach Ablauf von zwei Wochen zu deutlich entzündlicher Infiltration und starker Schuppenbildung. Zwei bis drei Wochen später hat sich wieder eine glatte, haarlose Hautstelle gebildet, auf welcher die Haare zu wachsen beginnen. Bei negativem Ausfall des Versuches tritt das schon nach einer Woche ein.

Bei Impfung mit Mikrosporon oder Favus tritt der Ausbruch der Erscheinung bis 7 Tage später ein, als eben beschrieben.

Meine Versuche, diese experimentelle Infektion beim Meerschweinchen durch die Einwirkung verschiedener Medikamente zu beeinflussen und eventuell dadurch einen Weg zur persönlichen Prophylaxe zu finden, hatten das in der Tabelle IX angegebene Resultat.

Es geht aus dieser Tabelle hervor, daß 1. die experimentelle Infektion **verhütet** werden konnte durch:

Mittel:	Impfung mit:	Wie oft:
0·1% Sublimatalkohol . .	Trichoph. cerebrif.	einmal
0·3 " " . .	Microspor. lanosum	"
Neisser-Siebertsche Salbe	Trichoph. cerebrif.	"
3% weiße Präzip.-Salbe .	Trichoph. niveum	"
	Trichoph. cerebrif.	"
	Trichoph. acumin.	"
5 " Naphtholvaseline . .	Trichoph. cerebrif.	"
	Trichoph. niveum	"
3 " Chrysarobinsalbe . .	Microspor. lanosum	"
	Achorion Schönleinii	"
5 " Jodtinktur	Trichoph. niveum	"
	Achorion Schönleinii	"
	Microspor. lanosum	"

Tabelle IX.

Des Tieres	Impfungspilzart	Alter der Kultur	Datum der Impfung	Ausbruch der Erkrankung	Lokale Symptome	Impfstelle	Resultat	Datum der Heilung	Dauer des Krankheitsprozesses (Tage)	Behandlungsmittel gleich nach der Impfung
M.-Nr. 32	Tr. Acumin.	3 W.	12./XII. 1910	19./XII. 1910	O. R. Abs.	1	+	7./I. 1911	20	Olivenöl
35	Tr. cerebrif.	"	"	27./XII. 1910	"	1	+	14./I. 11	18	"
11	Tr. Niv.-rad.	2 W.	25./XI. 1910	3./XII. 1910	st. I. Abs.	2	+	27./XII.10	24	0·1% Sublimat, Alkohol
17	Tr. gypseum.	"	"	2./XII. 1910	"	1	+	24./XII.10	22	
33	Tr. Acumin.	3 W.	12./XI. 1910	19./XII. 1910	O. R. Abs.	1	+	14./I. 11	26	"
36	Tr. cerebrif.	"	"	·	·	1	−	·	·	"
83	Tr. gypseum.	"	22./III. 1911	29./III. 1911	st. I. Abs.	1	+	25./IV.	28	0·3% Sublimat
110	M. lanosum.	1 M.	12./IX. 1911	·	·	1	−	·	·	Kochsalzwasser
110	A. Schönleinii.	2 W.	"	21./IX. 1911	O. R. Abs.	1	+	tot 24./XI.	·	0·3% Sublimat Alkohol
12	Tr. Niv.-rad.	"	25./XI. 1910	2./XII. 1910	Scutula st. I. Abs.	3	+	27./XII.10	ca. 25	"
18	Tr. gypseum.	"	"	30./XI. 1910	"	1	+	3./I. 11	35	0·5% Thymol Alkohol
13	Tr. Niv.-rad.	"	"	2./XII. 1910	"	3	+	27./XII.	ca. 25	"
19	Tr. gypseum.	"	"	"	"	1	+	20./XII.	18	70% Alkohol
14	Tr. Niv.-rad.	"	"	"	"	1	+	10./XII.	14	"
20	Tr. gypseum.	"	"	"	"	1	+	22./XII.	20	Benzin
M.Junge 10	Tr. cerebrif.	3 W.	22./VI. 1911	27./VI.	O. R. Abs.	1	+	tot 10./VII.	·	"
M.-Nr. 99	Tr. gypseum.	"	"	"	s. st. I. Abs.	2	+	20./VII.	23	Chloroform "

M.-Nr.										
16	Tr. Niv.-rad.	2 W.	25./XI. 1910	30./XI.	O. W. I. Abs.	2	+	tot 30./XI.	.	10% Borax-glyzerinlösung
22	Tr. gypseum.	„	„	2./XII.	st. I. Abs.	2	+	24./XII.	22	„
15	Tr. Niv.-rad.	„	„	„	O. I. Abs.	1	+	19./XII.	17	10% Kaliseifelösung
21	„	„	„	„	st. I. Abs.	1	+	27./XII.	25	„
68	Tr. craterif.	„	3./II. 1911	9./II.	W. I. Abs.	1	+	1./III.	20	3% wässerige Antiforminlösung
69	A. Quinck.	„	„	8./II.	St. I. Scutula Abs.	1	+	2./III.	21	„
49	A. Schönlein.	1½ M.	7./I. 1911	15./I.	O.R.Ab.Scut.	1	+	28./I.	13	sol. Fowleri
51	„	„	„	„	„	1	+	2./II.	18	„
53	Tr. faviform.	1 M.	„	„	O. W. I. Abs.	1	+	6./II.	22	„
57	Tr. gypseum.	3 W.	„	17./I.	„	1	+	10./II.	24	„
55	„	„	„	15./I.	st. I. Abs.	1	+	tot 3./II.	.	„
56	Tr. Niv.-rad.	„	„	23./I.	O. W. I. Abs.	1	+	tot 27./I.	.	„
59	„	„	„	13./I.	st. I. Abs.	1	+	28./I.	15	„
8	„	4 W.	25./I. 1911	1./II.	O. W. I. Abs.	1	+	10./II.	10	„
62	Tr. gypseum.	2 W.	„	30./I.	st. I. Abs.	1	+	21./II.	22	„
63	Tr. Niv.-rad.	3 W.	„	31./I.	„	1	+	20./II.	20	„
83	Tr. gypseum.	„	22./III. 1911	29./III.	„	1	+	25./IV.	27	Sol. Acid. Sulfuric. (1 = 15)
29	Stamm Kluge	„	6./XII. 1910	13./XII.	„	1	+	27./XII.	14	Neisser-Siebertsche Salbe
30	Tr. Niv.-rad.	„	„	16./XII.	„	1	+	31./XII.	16	„
31	Tr. gyps.	„	„	„	„	1	+	„	16	„
34	Tr. Acumin.	„	12./XII. 1910	„	O. R. Abs.	1	+	7./I. 1911	23	„
37	Tr. cerebrif.	„	„	.	.	1	—	.	.	„
41	„	„	17./XII. 1910	28./XII.	O. R. Abs.	1	+	24./I. 1911	27	„
29	Tr. Niv. (Stamm Kluge)	„	6./XII. 1910	.	.	1	—	.	.	3% weiße Präzipitatsalbe
80	Tr. Niv.-rad.	„	„	16./XII.	s. I. Abs.	1	+	31./XII.	15	„
31	Tr. gypseum.	4 W.	„	„	„	1	+	„	15	„
34	Tr. Acumin.	3 W.	12./XII. 1910	.	.	1	—	.	.	„

Des Tieres	Impfungspilzart	Alter der Kultur	Datum der Impfung	Ausbruch der Erkrankung	Lokale Symptome	Impfstelle	Resultat	Datum der Heilung	Dauer des Krankheitsprozesses (Tage)	Behandlungsmittel gleich nach der Impfung
M.-Nr. 37	Tr. cerebrif.	3 W.	12./XII. 1910	19./XII.	V. R. Abs.	1	+	tot 27./XII.	.	3% weiße Präzipitatsalbe
41	„		17./XII. 1910	.	.	1	—	.	.	„
43	Tr. Niv. (Stamm Kluge)	17 „ T.	22./XII. 1910	31./XII.	st. I. Abs.	2	+	24./I. 1911	24	10% Afridrol-Seifelösung
44	Tr. gyps.	4 W.	„	30./XII.	„	2	+	„	25	„
45	Tr. Niv.-rad.	„	„	„	„	2	+	25./I. 1911	26	„
60	„	3 W.	15./I. 1911	26./I.	„	2	+	17./II.	22	Einreibung mit Afridolseife
61	„	„	„	21./I.	s. st. I. Abs.	2	+	10./II.	20	„
K.-Nr. 2	(Stamm Kluge) Tr. gyps.	2 W.	12./I. 1911	20./I.	s. st. I. Kerion celsi. Abs.	1	+	15./II.	26	„
38	Tr. cerebrif.	5 W.	17./XII. 1910	2./I. 1911	O. R. Abs.	1	+	24./I.	22	2% Pyrogallol-Vaselin
5	Tr. Niv. (St. Kl.)	4 W.	„	27./XII. 1910	I. Abs.	1	+	25./I.	29	„
9	Tr. gyps.	3 W.	„	24./XII.	„	1	+	tot 7./I.	.	„
10	Tr. Niv.	„	„	27./XII.	„	1	+	25./I.	29	„
42	Tr. cerebrif.	„	„	2./I. 1911	O. Abs.	2	+	10./II.	39	„
49	A. Schönlein.	1½ M.	7./I. 1911	15./I.	O. W. Abs. Scutula	1	+	28./I.	13	5% Jodtinktur
51	„	„	„	.	.	1	—	.	.	„
53	Tr. faviform.	3 W.	„	15./I.	W. I. Abs.	1	+	6./II.	22	„
57	Tr. gyps.	„	„	17./I.	St. I. Abs.	1	+	17./II.	31	„
58	Tr. Niv.-rad.	„	„	15./I.	„	2	+	6./II.	22	„
68	Tr. craterif.	2 W.	3./II. 1911	13./II.	O. R. W. Abs.	1	+	1./III.	16	10% Jodoform-Vaselin

K.-Nr.										
69	A. Quinck.	2 W.	3./II. 1911	8./II.	St. I. Abs. Skutula, Geschwür	1	+	2./III.	22	10% Jodoform-Vaselin
48	Tr. cerebrif.	3 W.	28./I. 1911	.	.	1	—	.	.	5% Naphthol-Vaselin
8	Tr. Niv. (Stamm Kluge)	4 W.	25./I. 1911	.	.	1	—	.	.	„
110	M. lanos.	1 M.	12/IX. 1911	.	.	1	—	.	.	„
110	A. Schönlein.	2 W.	„	.	.	1	—	.	.	„
62	Tr. gyps.	„	25./I. 1911	1./II.	St. I. Abs.	1	+	21./II.	20	„
63	Tr. Niv.-rad.	3 W.	„	31./I.	„	1	+	20./II.	20	„
62	Tr. gyps.	2 W.	„	7./II.	„	1	+	21./II.	14	3% Chrysarobin-Vaselin
63	Tr. Niv.-rad.	3 W.	„	.	.	1	—	.	.	„
110	M. lanos.	1 M.	12./IX. 1911	.	.	1	—	.	.	„
110	A. Schönlein.	2 W.	„	.	.	1	—	.	.	„
81	A. Quink.	1 M.	7./III. 1911	12./VI.	St. I. Abs. Scutula, Geschwür	1	+	10./IV.	29	Reines Perubalsam
83	Tr. gyps.	3 W.	22./III. 1911	29./III.	St. I. Abs.	1	+	25./IV.	27	„
55	„	„	7./I. 1911	15./I.	„	1	+	tot 3./II.	.	2 M. altes Trichophytin (von Stamm Kluge)
56	Tr. Niv.-rad	„	„	23./I.	O. R. Abs.	1	+	tot 27./I.	.	„
59	„ (Stamm Kluge)	„	„	13./I.	St. I. Abs.	1	+	28./I.	15	3 Std. vorher Inj. von Trichophytin (Tr. gyps.)
3	Tr. gyps.	50 T.	27./VII. 1911	3./VIII.	St. I. Abs. Kerion celsi	1	+	31./VIII.	28	„

2. die experimentelle Infektion **nicht verhütet** werden konnte durch:

Mittel:	Impfung mit:	Wie oft:
0.1% Sublimatalkohol . .	Trichoph. niveum	einmal
	Trichoph. gypseum	„
0·3 „ „ . .	Trichoph. acumin.	„
	Achorion Schönleinii	„
Neisser-Siebertsche Salbe	Trichoph. niveum	zweimal
	Trichoph. gypseum	einmal
	Trichoph. acumin.	„
	Trichoph. cerebrif.	„
3% weiße Präzip.-Salbe .	Trichoph. niveum	„
	Trichoph. gypseum	„
	Trichoph. cerebrif.	„
5 „ Jodtinktur	Achorion Schönleinii	„
	Trichoph. faviforme	„
	Trichoph. gypseum	„
5 „ Naphtholvaseline	Trichoph. niveum	„
	Trichoph. gypseum	„

Außerdem wurden Olivenöl, 0·3%ige wässerige Sublimatkochsalzlösung, 0·5%iger Thymolalkohol, 70%iger Alkohol, reines Benzin, reines Chloroform, 10%iges Boraxglyzerin, 10%ige Kaliseifelösung, 3%ige wässerige Antiforminlösung, Solut. Fowleri, Solut Acid. sulfuric. (1:15), 10%ige Afridolseifelösung, reine Afridolseife, 2%ige Pyrogallolsalbe, 10%ige Jodoformvaseline, reines Perubalsam, Trichophytin vom Stamme Kluge, Trichophytin aus Trich. gypseum zur Vorbeugung einer Infektion ohne jeden Erfolg versucht.

Es ergibt sich also, daß sämtliche Versuche, welche über die Wirksamkeit der zahlreichen Mittel Aufklärung geben sollen, kein sehr aussichtsreiches Resultat für die Abtötung der Pilze, falls sie sich in der Haut eines lebenden Tieres angesiedelt haben, ergeben haben. Bei stark resistenten Pilzarten fallen die Infektionen fast immer positiv aus, nur selten gibt es ein negatives Resultat und je geringer die Resistenz der Pilze ist, desto zahlreicher sind die negativen Ergebnisse der Impfversuche.

Hierbei ist zu beachten, daß sich dem Versuche einer Abtötung von Pilzen, welche sich schon angesiedelt haben, durch eine einmalige Anwendung eines Medikamentes ganz besondere Schwierigkeiten bieten, da die Pilzresistenz einerseits meist höher ist, als die Resistenz der Haut und Haare gegen das betr. Medikament und andererseits die Pilze häufig von den tierischen Geweben durch eine Schutzdecke von Sekret vor dem schädlichen Einflusse des Mittels geschützt werden.

Wie meine Tierversuche ergeben haben, bleiben die Pilze so lange lebensfähig, so lange das dieselben beherbergende Gewebe nicht zerstört worden ist.

Wir konnten also kein Mittel finden, das Pilze wirklich abtötet, ohne die Haut gleichzeitig schwer zu schädigen. Diejenigen Konzentrationen, die auch bei mehrmaliger Einwirkung von der Haut ohne dauernde Schädigung vertragen werden, können vielleicht eine Abschwächung, nicht aber eine Vernichtung der Pilze bewirken.

Dieses Ergebnis ist nicht nur für die Ansichten der persönlichen Prophylaxe, sondern auch für die klinische Anwendung der „Antiparasitaria" von großer Bedeutung, denn es liegt nahe, anzunehmen, daß der Heilungsvorgang, welchen wir klinisch nach Anwendung von antiparasitären Mitteln wie Chrysarobin, Naphthol, Jodpräparate etc. gegen Dermatomykosen beobachten können, nicht in erster Linie auf einer bakteriziden Wirkung des Mittels, sondern auf der durch die entzündliche Reaktion erzeugten, die Pilze schädigenden Umstimmung des lokal behandelten Gewebes beruht.

Für die Wirkung der Antiparasitica bei Psoriasis (obwohl wir natürlich diese Krankheit vorläufig nicht zu den Dermatomykosen zurechnen dürfen) ist ja die eben skizzierte Vorstellung ganz geläufig.

Immunität.

Nachdem Jadassohn die Beobachtung mitgeteilt hatte, daß Menschen, welche einmal an Trichophytia profunda gelitten haben, trotz Gelegenheit zur Ansteckung, nicht zum zweiten Male erkranken und Bloch in neuester Zeit über die Immunitätserscheinungen bei Trichophytien berichtet hat, spielen die Immunitätsprobleme beim Studium der Dermatomykosen eine große Rolle.

Bloch hatte auf Grund seiner Versuche festgestellt, daß die tiefgreifenden Formen von Trichophytie, sowohl beim Tier, als auch beim Menschen eine bestimmte Immunität gegen eine neue Infektion mit derselben erzeugen können, nachdem die Erkrankung abgelaufen ist. Zu diesem Zwecke impfte er drei Pilzarten (Achorion Quinckeanum, Trichophyton gypseum und Microsporon lanosum) auf eine Anzahl von Tiere (Meerschweinchen, Kaninchen, Ratten) kutan und konstatierte bei diesen Tieren nach Ablauf der Krankheit den Eintritt einer Immunität gegen nachfolgende Wiederimpfung mit demselben



oder anderem Stamme. Daher betonte er, daß 1. diese Immunität nicht artspezifisch und lokal, sondern obligatorisch gegen die allgemeinen Arten sowie total ist; und 2. die Hautimpfung am besten imstande ist, vollkommene Immunität zu erzeugen, da die Pilze in dem sehr sauerstoffreichen Medium die beste Gelegenheit zur vollen Entfaltung ihrer Virulenz haben.

Auch hat er gemeinsam mit Massini diese Untersuchungen auf den Menschen ausgedehnt und diese Forscher konnten nach einer experimentellen Impfung mit dem Stamme I (Achorion Quinckeanum) das Auftreten der entsprechenden Immunität, wie auch positive Kutireaktion im Sinne der Allergie nach Pirquet nachweisen, erzeugt mit einer spezifischen Substanz aus einer alten Bouillonkultur des Pilzes.

Fußend auf dem Resultat dieser Impfung, versuchten sie Favus und Trichophytie noch sicherer zu differenzieren und entschlossen sich, das Achorion Quinckeanum als verwandter der Trichophytie als der Favusgruppe zu betrachten.

In der Tat gehört das Achorion Quinckeanum nach der Sabouraudschen Klassifikation und Einteilung zu einer Übergangsform zwischen der Trichophyton- und Favusgruppe, denn das kulturelle Verhalten entspricht mehr demjenigen des Trichophyton in künstlichen Kulturen und ist nur im klinischen Bilde favusähnlich.

Bruhns und Alexander stellten in nachprüfenden Versuchen fest, daß nach einer überstandenen Trichophytia profunda eine Immunität zurückbleibt, dieselbe jedoch nicht artspezifisch ist.

Beim trichophytiekranken (Trichophyton gypseum) Menschen konnten sie nur das Zurückbleiben einer lokalen Immunität feststellen.

Der Immunitätsgrad, den Bruhns und Alexander in ihren Versuchen an Meerschweinchen erreichten, war ein kleinerer als derjenige, auf welchen die Versuche Blochs schließen lassen. Die wiederholte Impfung von Meerschweinchen mit demselben Stamme fiel bei den ersteren manchmal positiv aus. Sie benutzten bei ihren Versuchen Trichophyton gypseum (Stamm P. von einer Trichophytia superficialis), Trichophyton felineum (eine Art von Trichophyton gypseum), Achorion Quinckeanum (Stamm Bloch I), Trichophyton gypseum (Stamm Bloch II) und Microsporon villosum (Minne).

Ich will zum leichteren Überblick die Resultate ihrer Versuche in folgender Tabelle zusammenstellen:



Tabelle X.

	I. Versuch										II. Versuch				III. Versuch	
	Pilzart	Zahl der Tiere und Resultat	Pilzart	Zahl der Tiere und Resultat	Pilzart	Zahl der Tiere und Resultat	Pilzart	Zahl der Tiere und Resultat	Pilzart	Zahl drr Tiere und Resultat	Pilzart	Zahl der Tiere und Resultat	Pilzart	Zahl der Tiere und Resultat	Pilzart	Zahl der Tiere und Resultat
I. Impfung	Stamm P.	10 +	Stamm P.	7 +	Stamm P.	11 +	Stamm P.	1 +	Stamm P.	1 +	Tr. felineum	6 +	Tr. felineum	2 +	Microsp. villosum	6 +
II. Impfung	„	10 —	„	7 —	Bloch I Bloch II	5 — 6 —	„	1 —	Bloch II	1 +	Bloch I Bloch II	3 — 3 —	Stamm P. Bloch I	1 + 1 +	Bloch I	5 + 1 —
III. Impfung	.	.	Bloch I Bloch II	2 — 5 —	.	.	Bloch I	1 +	.	.	.	.	.	.	.	.

Wurde die erste Impfung mit einem der beiden Stämme Blochs ausgeführt, so blieb die wiederholte Impfung immer erfolglos, welches Resultat sich mit der Erfahrung Blochs vollkommen deckt.

Die Immunitätsstudien der oben zitierten Autoren sind von großem Interesse und veranlaßten mich unter Anregung und unter Leitung von Herrn Prof. Dr. C. Bruck eingehende Versuche in derselben Richtung anzustellen.

Ich versuchte in meinen Untersuchungen festzustellen, 1. ob die durch Pilze hervorgerufene Immunität vollständig oder relativ ist; 2. in welchem Verhältnisse die Immunität zur Virulenz des Pilzes und zur Tiefe des Krankheitsprozesses steht, 3. ob dieselbe sich bei verschiedenen Tierarten verschieden verhält, und schließlich 4. von welcher Dauer die Immunität ist.

Zu meinen Versuchen verwandte ich 11 Arten von Dermatomyzeten (Trichophyton gypseum, Trich. niveum, Trich. faviforme, Trich. cerebriforme, Trich. acuminatus, Trich. crateriforme, Microsporon lanosum, Microsporon audouinii, Achorion Schönleinii und Achorion Quinckeanum). Als Versuchstiere dienten mir im allgemeinen Meerschweinchen.

Eine Serie von den zu diesem Zwecke benutzten Tieren wurde zuerst mit einer bestimmten Pilzart geimpft, dann die dadurch erzeugte Krankheit dem spontanen Verlaufe überlassen und öftere neuerliche Impfungen mit denselben oder anderen Stämmen in Abständen von einem Tage bis zu einigen Monaten nach Abheilung der Krankheit an frischen Stellen versucht.

Die Affektionen nach erneuerten Impfungen sind sehr verschieden. Ich möchte dieselben dem klinischen Bilde nach in drei Formen einteilen.

Wenn ein Tier durch die vorherige Erkrankung eine vollkommene Immunität bekommt, so muß eine nachfolgende Inokulation negativ ausfallen. Hierbei ist die geimpfte Stelle anfangs gerötet und entzündet, nach 3 bis 4 Tagen die entzündliche Erscheinung abgeflaut und nur wenige Schuppen an der Stelle zurückgeblieben. Die Affektion ist mit der beschleunigten Reaktion nach Pirquet zu vergleichen. Dabei kann man keinen Pilz an der Läsionstelle finden, nur selten eine Involutionsform desselben höchstens bis zu 7 Tagen nach der Impfung nachweisen (beschleunigte Form).

Falls die Immunität schwächer ist, so geht die Infektion abortiv an und die entzündlichen Erscheinungen kommen etwas später zustande als bei der beschleunigten Form, dauern dagegen länger an. Bei dieser Form kann man meistens den Pilz allein in den Epithelien finden, ohne daß er um



oder in das Haar eintritt, aber es kommt zum Ausbruch des typischen Krankheitsbildes. (Abortive Form.)

Im Falle, daß eine ganz geringe Immunität zurückbleibt, welche eine neuerliche Infektion nicht verhüten kann, kommt es 2 bis 3 Tage später als bei den oben beschriebenen Formen zu entzündlichen Erscheinungen und auch gleichzeitig zum neuerlichen Ausbruch der Krankheit. Die entstehende Effloreszenz zeichnet sich durch Scheibenform und charakteristischem Pilzbefund in und um das Haar aus. Dieser Befund ist schon 8 bis 9 Tage nach der wiederholten Impfung festzustellen. Der Herd zeigt einige Tage später deutliche Infiltration und reichliche Schuppen- und Borkenbildung. Die Abheilung erfolgt nach dieser Entwicklung in 1 bis 2 Wochen.

Bei der Reinfektion wird nicht nur der Krankheitsprozeß abgeschwächt, sondern auch der Verlauf ungefähr um $^2/_3$ bis $^1/_2$ seiner ursprünglichen Dauer abgekürzt. Die Pilze schwinden ehestens 12 bis 14 Tage nach der Impfung.

Die Impfstellen wurden täglich nach der Impfung nachgesehen und auch die Haare vom 5. Tage nach der Impfung angefangen täglich auf Vorhandensein von Pilzen untersucht, was in der Weise geschah, daß einige Bündel Haare dem Tiere entnommen wurden, hieraus ein Präparat mit 30%iger Kalilauge hergestellt, welches nach kurzem Erhitzen über einer Flamme untersucht wurde. Das Resultat einer Versuchsreihe ist in folgender Tabelle kurz zusammengefaßt.

Zur Orientierung muß ich vorausschicken, daß die Zahlen in der Rubrik „I. Intervall" den Zeitraum bedeuten, welchen ich zwischen Abheilung der Erstinfektion und der zweiten Impfung verstreichen ließ. In den weiteren „Intervall"-Rubriken bedeutet im angeführten Bruche der Zähler den Zeitraum, welcher verlief zwischen Abheilung einer Reinfektion und der nächstfolgenden Impfung; der Nenner bezeichnet immer den Zeitraum, angefangen von der Heilung der Erstinfektion bis zum Zeitpunkte der entsprechenden Wiederimpfung. In die „Dauer der Erkrankung" ist das Inkubationsstadium nicht mit eingerechnet (s. Tabellen XI).

Wie man sieht, geht aus den Versuchen hervor, daß alle Pilzarten nach Ablauf der durch dieselben hervorgerufenen Krankheit eine Immunität erzeugen können, der Art, daß das Tier nicht nur lokal, sondern auch total gegen die Infektion mit demselben Pilzstamm oder Pilzstämmen derselben Gruppe geschützt ist. Nur in seltenen Fällen tritt eine abortiv verlaufende Infektion der Epithelien ein.



Tabe[illegible]

Meerschweinchen	I. Pilzart Nr.	1	2	3	4	5	7	8	29	43	11	10	[illegible]
		Tr. niveum (Stamm Kluge)									Tr. niveum		
I. Impfung	Pilzart	Tr. niv. (Kluge)	″	″	″	″	″	″	″	″	Tr. niv.	″	.
	Erscheinungen	I. sch.	I. sch.	I. sch.	I. sch.	I. sch.	I. sch.	W. I.	I. sch.	I. sch.	sch. st. I.	I. sch.	.
	Pilzbefund	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	++	[illegible]
	Dauer d. Krkh.	16	19	16	16	30	16	9	14	24	24	29	[illegible]
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		5	5	5	5	45	5	34	19	1	11	7	11
II. Impfung	Pilzart	I. Stamm	″	″	″	″	″	″	″	Tr. gyps.	Achor. Schönl.	Tr. cerebr.	[illegible]
	Erscheinungen	I. sch.	w. I. Abs.	″	″	W. I. W. sch.	I. sch.	W. I. W. sch.	st. I. st. sch.	I. sch.	W. sch.	″	[illegible]
	Pilzbefund	—	tot (5 T. n.Impf.)	tot (2 T. n.Impf.)	—	—	—	—	—	E +	—	—	—
	Dauer d. Krkh.	9	.	.	10	5	10	6	7	10	4	4	[illegible]
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		20 / 40	.	.	20 / 40	66 / 121	20 / 40	61 / 105	7 / 38	35 / 51	54 / 67	34 / 50	[illegible] / 69
III. Impfung	Pilzart	Tr. niv. rad.	.	.	Tr. gyps.	I. Stamm	Achor. Schönl.	I Stamm	Achor. Quinck.	I. Stamm	I. Stamm	Stamm Kluge	[illegible]
	Erscheinungen	I. sch.	.	.	I. sch.	O. R. W. sch.	S. W. I. S.N.sch.	O. R. S. W. sch.	St. I. st sch.	W. I. W. sch.	W. I. sch.	I. sch.	[illegible]
	Pilzbefund	—	.	.	—	—	—	—	E +	—	E+ n. 7, — n. 10T.	—	—
	Dauer d. Krkh.	tot (6 T. n.Impf.)	.	.	13	6	4	5	8	6	11	5	[illegible]
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		.	.	.	45 / 103	15 / 177	18 / 67	.	28 / 79	.	.	.	.
IV. Impfung	Pilzart	.	.	.	Tr. niv. (Kluge)	M. lan.	Tr. niv. rad.	.	I. Stamm	.	.	.	.
	Erscheinungen	.	.	.	W. I. W. sch.	sch.	I. sch.	.	I.st.sch.	.	.	.	.
	Pilzbefund	.	.	.	—	—	—	.	—	.	.	.	.
	Dauer d. Krkh.	.	.	.	5	4	5	.	6	.	.	.	.
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		.	.	.	66 / 179	.	26 / 103	.	.	.	.	.	.
V. Impfung	Pilzart	.	.	.	I. Stamm	.	I. Stamm	.	.	.	.	.	.
	Erscheinungen	.	.	.	O. sch.	.	O. sch.	.	.	.	.	.	.
	Pilzbefund	.	.	.	—	.	—	.	.	.	.	.	.
	Dauer d. Krkh.	.	.	.	6	.	5	.	.	.	.	.	.
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
VI. Impfung	Pilzart	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Erscheinungen	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Pilzbefund	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Dauer d. Krkh.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.	.



[illegible]

radians					Tr. gypseum								Tr.faviform[illegible]	
13	14	15	30	45	17	17	19	20	21	22	31	44	52	53
„ „ ++ 25	„ „ ++ 14	„ „ ++ 14	„ „ ++ 15	„ „ ++ 26	Tr. gyps. I. sch. ++ 25	„ . . .	„ sch. I. ++ 18	„ „ ++ 20	„ „ ++ 22	„ „ ++ 22	„ „ ++ 15	„ „ ++ 25	Tr. fav. n. I. sch. ++ 29	„ OR. sch. ++ 22
11	28	20	15	0	14	.	18	16	11	14	15	1	137	3[illegible]
Tr. gyps. . sch. — 8	Tr. fav. W. I. W. Abs. E + 10	Tr. cerebr. „ — 5	Stamm Kluge st. I. st. sch. — 5	Achor. Schönl. W. sch. — 3	Stamm Kluge O. R. W. sch. — 3	. . . .	Tr. viol. R. — 2	Tr. niv. rad. O. R. sch. — 5	Tr. cerebr. W. sch. — 4	Tr. acum. W. sch. — 4	Stamm Kluge I. sch. — 5	Achor. Schönl. I. W. sch. — 2	I. Stamm W. sch. — n.7 T. — n 13 „ E + n.16 „ 13	„ „ — 6
14/58	12/55	17/47	9/34	42/50	20/42	.	20/45	17/43	54/74	54/77	9/34	43/51	.	.
Achor. Quinck. st sch. E + 9	Tr. craterif. sch. — 3	Tr. gyps. st. sch E + 11	M. lanos. sch. — 5	I. Stamm I. W. sch. +W.n.5 —n.7T. 6	T. niv. rad. O. W. Abs. — 3	. . . .	Tr. cerebr. W. I. sch — 4	Achor. Quinck. J.st.sch. + 8	Tr. gyps. W. I. sch. — 5	Tr. acum. I. sch. E+ n. 7. —n.10T. 6	M. lanos. W. sch. — 3	Tr. gyps. I. sch. E+ n. 5, E+ n. 7. 6	. . . .	. . . .
22/74	28/91	20/83	31/75	.	28/78	.	27/81	23/79	.	.	33/75	.	.	.
Tr. niv. rad. W. J. sch — 6	„ W. sch. . 3	„ sch. . 6	„ W. I. st. sch. E + (w) 9	. . . .	I. Stamm I. w. sch. — 4	. . . .	I. Stamm I. sch. — 6	I. Stamm W. sch. — 4	. . . .	. . . .	I. Stamm W. I. sch. — 5	. . . .	. . . .	. . . .
65/150	.	66/160	.	.	172/250	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Tr. niv. red. W. sch — 4	. . . .	I. Stamm O R. st. sch. — 4	. . . .	. . . .	I. Stamm I. sch. — 8	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .
.	.	.	.	.	31/294	„	.	.	.	.	.	.	.	.
. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	I. Stamm I. sch. + 6	Achor. Quinck. I. sch. Scutula + 6	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .	. . . .

Tabelle XI.

Meerschw.	I. Pilzarten	Tr. cerebriforme										Tr. craterif.	
	Nr.	27	28	35	36	38	48	"	41	"	39	68	66
I. Impfung	Pilzart	Tr. cerebrif.	Tr. cerebrif.	Tr. cerebrif.	Tr. cerebrif.	Tr. cerebrif.	Tr. cerebrif.	.	T. cereb.	.	T. cereb.	T. crat.	T. crat.
	Erscheinungen	O. sch.	O. sch.	O. sch.	O. sch.	O. sch.	O. sch.	.	O. sch.	.	S. O. W. sch.	O. sch. R.	O. sch. R.
	Pilzbefund	++	++	++	++	++	++	.	++	.	++	++	++
	Dauer d. Krkh.	17	18	21	18	22	21	.	27	.	22	20	32
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		19	16	1	10	1	86	"	1	"	1	28	15
II. Impfung	Pilzart	T. niv. Kluge	T. gyps.	T. niv. Kluge	T. gyps.	T. niv.	T. niv. Kluge	I. St.	I. St.	T. n. Kl.	T. niv.	T. gyps.	T. niv.
	Erscheinungen	W. I. sch.	W. I. sch.	W. I. sch.	W. I. st. sch.	W. I. st. sch.	W. I. st. sch.	W. sch.	W. sch.	W. I. sch.	I. sch.	W. I. sch.	W. I. sch.
	Pilzbefund	+	E +	E + (W)	E + (W)	E + (W)	E +	—	—	E +	+	E +	E + (W)
	Dauer d. Krkh.	21	9	7	7	6	6	3	5	8	7	10	7
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		34/79	5/35	48/61	48/70	28/40	.	.	.	.	111/124	25/68	35/62
III. Impfung	Pilzart	T. cerebrif.	T. cerebrif.	I. Stamm	I. Stamm	Ach. Schönl.	.	.	.	.	T. gyps.	A. Sch.	T. cereb.
	Erscheinungen	sch.	(Tier tot)	W. sch.	W. sch.	S. w. sch.	.	.	.	.	O. sch.	W. sch.	sch.
	Pilzbefund	—		—	—	—	.	.	.	.	+	—	—
	Dauer d. Krkh.	5		5	4	2	.	.	.	.	10	3	4
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		61/150	.	97/158	.	5/51	.	.	.	.	.	.	.
IV. Impfung	Pilzart	I. Stamm	.	Ach. Quinck.	.	I. Stamm	.	.	.	.	.	.	.
	Erscheinungen	O. sch.	.	Scutula	.	sch.	.	.	.	.	.	.	.
	Pilzbefund	E + (W)	.	++	.	—	.	.	.	.	.	.	.
	Dauer d. Krkh.	6	.	tot n. 10 Tag.	.	4	.	.	.	.	.	.	.

Tabelle XI.

Meerschw.	I. Pilzarten	Tr. acuminatum				Microsporon lanosum	
	Nr.	32	33	34	75	24	109
I. Impfung	Pilzart Erscheinung Pilzbefund Dauer d. Krkh.	T. acum. O. Abs. ++ 20	T. acum. O. Abs. ++ 26	T. acum. O. Abs. ++ 23	T. acum. O. Abs. ++ 33	Microsp. lanos. O. Abs. ++ 25	Microsp. lanos. W. I. O. Abs. ++ 21
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		46	1	8	19	2	7
II. Impfung	Pilzart Erscheinung Pilzbefund Dauer d. Krkh.	I. Stamm O. Abs. E + 16	T. gyps. I. Abs. ++ 24	T. niv. W. I. Abs. E + (W) 6	I. Stamm W. Abs. — tot n. 10 Tagen	T. niv. W. I. Abs. — 5	I. Stamm R. O. — 4
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		.	$\frac{31}{61}$	$\frac{38}{57}$	.	$\frac{50}{62}$	.
III. Impfung	Pilzart Erscheinung Pilzbefund Dauer d. Krkh.	. . . .	I. Stamm Abs — 7	Achor. Schönl. W. Abs. — 4	. . . .	I. Stamm S. W. Abs. — 2	. . . .
Nach der Abheilung Intervall von Tagen		.	.	$\frac{2}{68}$	.	$\frac{63}{131}$	.
IV. Impfung	Pilzart Erscheinung Pilzbefund Dauer d. Krkh.	. . . .	. . . .	I. Stamm W. J. Abs. E + (W) 8	. . . .	I. Stamm W. Abs. E + (W) 4	. . . .

Tabelle XI.

Meerschweinchen	I. Pilzarten Nr.	Achorion Schönleinii						Achorion Quinck.	
		49	.	51	.	50	84	67	69
I. Impfung	Pilzart	Achor. Schönl.	.	Achor. Schönl.	.	Achor. Schönl.	Achor. Schönl.	Achor. Quinck.	Achor. Quinck.
	Erscheinung	Oberfl. Skutula	.	Oberfl. Skutula	.	Oberfl. Skutula	W. I. Sch.	St. I. Skutula	St. g. Skutula
	Pilzbefund	++	.	++	.	++	++	++ in Epith. u. Haar	++ in Epith. u. Haar
	Dauer der Krankheit	13	.	18	.	13	10	24	22
Nach der Abheilung Intervall von Tagen	.	38	.	33	.	38	33	10	10
II. Impfung	Pilzart	T. gyp.	Achor. Quinck.	T. gyp.	Achor. Quinck.	Achor. Schönl.	Achor. Schönl.	I. Stamm	T. gyp.
	Erscheinung	I. Sch.	W. I. Sch.	I. Sch.	Sch.	W. Sch.	O. w. Sch.	St. I. Sch.	St. I. Sch.
	Pilzbefund	++	—	+	—	—	—	—	—
	Dauer der Krankheit	16	7	14	6	4	5	.	7
Nach der Abheilung Intervall von Tagen	.	.	.	.	.	.	17/60	.	.
III. Impfung	Pilzart	.	.	.	.	.	Achor. Quinck.	.	.
	Erscheinung	.	.	.	.	.	W. J. Sch. kein Skut.	.	.
	Pilzbefund	.	.	.	.	.	+	.	.
	Dauer der Krankheit	.	.	.	.	.	12	.	.

Alle Versuche, bei denen die Tiere zuerst mit Ektothrixstämmen (Trich. gypseum, Trich. faviforme, Trich. niveum) positiv geimpft und zum zweiten Male mit anderen Stämmen von schwachen Pilzarten (Endothrix, Mikrosporon, Achorion Schönleinii) wiedergeimpft wurden, ergaben ausnahmslos negative Resultate, d. h. die Wiederimpfung ging nicht an. Es trat selbst keine abortive Infektion ein. Nur das Achorion Quinckeanum nimmt in dieser Versuchsreihe eine besondere Stellung ein, denn selbst bei der Erstimpfung von Trichophyton gypseum (Tier Nr. 20) konnte keine Immunität gegen das Achorion Quinckeanum erzielt werden. Die durch das Trichophyton gypseum erzeugte Immunität muß für Achorion Quinckeanum sicher zu schwach sein. Im Gegensatz dazu tritt bei Erstimpfung mit Achorion Quinckeanum eine sichere Immunität gegen Trichophyton gypseum ein, wie aus dem Versuche Nr. 69 ersichtlich ist.

Die Resultate von Blochs Versuchen sind von den meinigen insofern verschieden, als Bloch jedesmal bei Impfung mit Stamm II (Trich. gypseum) eine Immunität gegen Stamm I (Achorion Quinckeanum) und umgekehrt, bei Erstimpfung mit Stamm I eine Immunität gegen Stamm II erzielt hatte.

Bruhns und Alexander konnten bei Versuchen mit den zwei Blochschen Stämmen, ebenso wie Bloch, immer Immunität erzielen, konnten aber in zwei Fällen von 29 Versuchen an Meerschweinchen, bei welchen die Infektion mit ihrem Stamme P. gelang, keine Immunität gegen die zwei Blochschen Stämme erreichen. Diese Erscheinung führten sie auf die Unterschiede in der Herkunft der Pilzarten zurück. Die Pilze ihres Stammes P. waren aus einer Trichophytia superficialis mit nur geringer Infiltrationsbildung gezüchtet, während der Blochsche Stamm II von einer tiefen Infiltration erzeugenden Trichophytia profunda herrührte.

Bemerkenswert ist bei meinen Versuchen, daß mir eine Immunisierung mit Trichophyton gypseum (von Sabouraud stammend) gegen Achorion Quinckeanum nicht gelang, während sich bei den Blochschen Versuchen die Sache anders verhält, trotzdem unsere Stämme ebenso wie Blochs aus tiefe Läsionen erzeugenden Trichophytien stammen.

Dieses Verhalten läßt sich vielleicht auf eine geringere Virulenz meines Pilzes zurückführen. Es wird dies später ausführlicher besprochen. Der Stamm war von Sabouraud bereits in vielen Generationen gezüchtet worden.

Was die Immunisierung der Endothrix- und der Mikrosporongruppe anbetrifft, so scheinen sie ja gegen sich und andere Stämme dieser Grupe sichere Immunität zu



erzeugen, wirken aber gegen die stark virulente Gruppe des Ektothrix und das Achorion Quinckeanum nicht immunisatorisch.

Aus der obigen Tabelle ersieht man, daß das Tier Nr. 27, 35 und 39 trotz vorausgegangener Infektion mit Trichophyton cerebriforme (das erstere mit Trichophyton niveum, das zweite mit Achorion Schönleinii und das letztere mit Trichophyton niveum und Trich. gypseum) positiv wieder geimpft werden konnte, wie auch Nr. 33, welches mit Trich. acuminat. infiziert worden war, zum zweiten Male mit Trichophyton gypseum mit positivem Erfolg geimpft wurde.

Bei den Achorionarten zeigen zwei Stämme in bezug auf die Intensität der immunisatorischen Virulenz eine große Differenz. So erzeugt das Achorion Schönleinii nur eine mittelstarke Immunität, wie meine Reinfektionsversuche mit Endothrix zeigen, während das Achorion Quinckeanum eine stärkere Immunität als andere hochvirulente Stämme (Trich. gypseum, Trich. niveum) erzeugen konnte, so daß eine Infektion mit Achorion Quinckeanum vor einer Reinfektion mit Trich. gypseum schützen kann (Nr. 69).

Infolge der durch eine Impfung mit Achorion Schönleinii erzeugten Immunität bei zwei Meerschweinchen (Nr. 49 und 51) war eine Nachprüfung mit Achorion Quinckeanum unmöglich. Nur einmal, bei Nr. 84, war das Resultat der Nachimpfung positiv. A. Thardshimanjanz kam bei seinen Versuchen an Meerschweinchen zu dem Resultate, daß bei vorangegangenen Impfungen mit Achorion Schönleinii oder Achorion Quinckeanum eine Immunität entstände, welche bei Nachimpfung mit korrespondierenden Stämmen sich als vollkommen gleichartig erwies.

Aber nach den Versuchen Blochs und den meinigen zeigt das Achorion Quinckeanum eine viel stärkere Virulenz, als Achorion Schönleinii, und auf Grund dieser Tatsache und des trichophytieähnlichen Bildes in Kulturen kommt Bloch zu dem wichtigen Schlusse, daß das Achorion Quinckeanum, trotz der allgemein bekannten Skutulabildung im klinischen Bilde, doch der Trichophytiekategorie zuzurechnen wäre.

Aus der oben angeführten Tabelle geht zweifellos hervor, daß die Ektothrixgruppe, obenso wie das Achorion Quinckeanum, viel virulenter und resistenter ist, als andere Pilzgruppen und auch eine viel stärkere Immunität erzeugt.

Man ersieht daraus deutlich, daß die Einteilung Sabourauds in „Trichophytien im weiteren und engeren Sinne“ auch den Virulenz- und Immunitätsverhältnissen der Pilze entspricht. Eine Aus-

nahmestellung nimmt, wie wiederholt bemerkt wurde, das Achorion Quinckeanum ein.

Die durch Pilze erzeugte Immunität ist im allgemeinen nicht artspezifisch, sondern um so stärker, je resistenter die Pilzart ist. Bloch erzielte in seinen Versuchen auch mit ein und derselben Pilzart eine vollkommene Immunität, während meine Versuche bei Erst- und Reinfektionen mit derselben Pilzart eine relative Immunität ergaben. Die Dauer der Immunität betrug bei Meerschweinchen Nr. 17 nach der Infektion mit Trichophyton gypseum 10 bis 11 Monate.

Beim Abschlusse meiner Versuche habe ich eine merkwürdige Tatsache beobachtet, welche ich gleich hier mitteilen möchte:

Ich hatte von den Kulturen, welche mir Herr Dr. Sabouraud freundlichst zur Verfügung gestellt hatte, weiterhin fünfmal auf 4%igem Reinmaltoseagar und fünfmal auf Sabouraudschen Rohmaltoseagar im Zeitraume von 20 bis 30 Tagen Überimpfungen gemacht und dieselben bei Zimmertemperatur stehen lassen. Mit Erstaunen bemerkte ish, daß die kulturellen Eigenschaften des Trichophyton gypseum und des Achorion Quinckeanum sich geändert haben. Von der Gypseumkultur wuchs der Rasen auf Bouillon sehr schnell und üppig und auf Sabouraudschem Agarnährboden war die Erscheinung des sog. Spiralorgans in Massen nachweisbar. Bei Achorion Quinckeanum wurde der Rasen auf Sabouraudschem Nährboden teigartig und spröde (von der typischen verschieden), aber mikroskopisch konnte keine Veränderung nachgewiesen werden.

Von den beiden veränderten Stämmen wurden neue Kulturen angelegt und dieselben wurden im September auf mit Trichophyton gypseum immunisierte Tiere überimpft. Das Resultat der Wiederimpfung war ein positives, der Verlauf der Erkrankung ein im Ganzen typischer und nur die Dauer war eine abgekürzte. Bei Mäusefavus war zwar die Skutulabildung eine typische und lange haftend, aber die Geschwürsbildung an der Läsionsstelle trat später oder gar nicht ein.

Dieses positive Resultat würde auf eine durch die Kulturzüchtung in mehreren Generationen erhöhte Virulenz schließen lassen, wenn nicht eine mit 2 Monate altem variierten Trichophytin aus den variierten Stämmen versuchte Kutireaktion an einem Trichophytiekranken durch ihren schwachen Ausfall bewiesen hätte, daß die Virulenz der Pilze, ebenso wie dies bei Bakterien der Fall zu sein pflegt, durch lange Züchtung auf künstlichem Nährboden eine Abnahme erfährt.



Tabelle

Nr.	Vorbehandlung	I. Impfung	Datum der I. Impfung	Datum des Ausbruchs	Symptome	Pilzbefund	Datum der Heilung	Intervallen
95	4malige Trichophytin-Injektion (im ganzen 2·9 *ccm*)	Tr. gyps. (1 M. alt)	7./VI.	15./VI.	an 2 Stellen, R. Sch. st. I.	++	27./VI.	85 Tage
100	Subk. Einführung einer erhitzten Kultur von Tr. gpys.	Tr. Cerebrif. (1 M. alt)	29./VII.	—	an einer Stelle, R. sch.	.	.	40 Tage
„	—	Tr. gyps. (1 M. alt)	„	4./VIII.	an einer Stelle, Sch. st. I.	++	18. VIII.	40 Tage
104	10./VIII. erhitzte Kultur von Achor. Quinck. postkutan geimpft	Ach. Quinck. (60 T. alt)	10./VIII.	16./VIII.	an 2 Stellen, Skutula 28./VIII. Skutula ab. Geschwürsbldg. 2./IX. Sch.	++	6./IX.	6 Tage
105	—	Ach. Quinck. (35 T. alt)	18./VIII.	22./VIII.	st. I., 8 Skutula	++	11./IX.	1 Tag
„	—	Ach. Quinck. (½ St. in 58°C erhitzt)	„	22./VIII.	wenig I., einige Skutula	++	„	„
„	—	Ach. Quinck. (1 St. in 58°C erhitzt)	„	I./IX.	R. sch. 1 Scutulis	+	„	„
107	—	Tr. gyps. (3 W. alt)	30./VIII.	4./IX., 5./IX.	an 2 Stellen, gf. I. sch.	++ 5./IX. +	I./X.	.
„	—	Favus (3 W. alt)	„	9./IX.	an einer Stelle, Skutula	++ 25./IX. +	30./IX.	.
112	—	Tr. gyps. (von Tier)	4./X.	10./X.	an 2 Stellen, I., sch.	+ -	29./X.	1 Tag
„	—	.	.	.	.	.	.	„
„	—	.	.	.	.	.	.	„
113	—	Ach. Quinck. (von Tier)	4./X.	9./X.	an 2 Stellen, Skutula 21./X. alle Skut. ab. Geschwürsbildung	.	24./X.	.
„	—	.	.	.	.	.	.	.
„	—	.	.	.	.	.	.	.

XII.

II. Impfung	Datum der II. Impfung	Datum des Ausbruchs	Symptome	Pilzbefund	Datum der Heilung	III. Impfung		Resultate der III. Impfung
ch. Quinck. (variiert 38T. alt)	20./IX.	25./IX.	R. I. Skutula deutlich (bis zum 28./IX.)	++	tot 29./IX.	.	.	.
Tr. gyps. (variiert 1 M. alt)	26./IX.	30./IX.	s. st. I., st. sch.	++ 4./X. ++	19./X.	Tr. gyps. (v.1M. alt)	16./X.	—
Ach. Quinck. (variiert 1 M. alt)	26./IX.	30./IX.	st. I., Skutula (bis zum 6./X.) 6./X. Geschwürsbildung (s. w.) 10./X. sch	++ 4./X. ++	15./X	A. Quinck. (1 M. alt)	"	—
Ach. Quinck. (variiert 1 M. alt)	12./IX.	18./IX.	st. I., Skutula	++	tot 23./IX.	.	.	.
Tr. gyps. (variiert 2 W. alt)	12./IX.	18./IX.	w. I. sch.	18./IX. ++ (i.Epithel) 20./IX. ++ (im Haar)	tot 5./X.	.	.	.
.	.	.	.	28./IX. ± 30./IX. —	.	.	.	—
.	.	.	.	4./X. —	.	.	"	—
Ach. Quinck. (v. 1 M. alt)	26./IX.	30./IX.	I. Skutula, 4/X. Skutula abgel. Erosionbildung, sch.	++ 8./X. +	16./X.	A.Quinck. (v.1M. alt)	16./X.	.
Tr. gyps. (v. 1 M. alt)	"	"	st. I. 6./X. Erosion nach Ablösung der Schuppen	++ 8./X. + (s. selten)	14./X.	A.Quinck. (von Tier)	.	.
Tr. gyps. (v. 23 T. alt)	29./X.	4./XI.	I. sch.	4./XI. ++ 10./XI. +	15./XI.	.	.	.
Tr. gyps. (von Tier)	"	.	st. I. sch.	—	10./XI.	.	.	.
Ach. Quinck. (v. 1 M. alt)	"	4./XI.	I. sch., einige Skutula	++	12./XI.	. .	.	.
Ach. Quinck. (v. 17 T. alt)	24./X.	1./XI.	I. Skutula (unter den Krusten) 4./XI. Skutula abgel., sch.	++	8./XI.	.	.	.
Ach. Quinck. (von Tier)	"	.	—	.	6./XI.	.	.	.
Tr. gyps. (v. 4 T. alt)	"	.	—	.	6./XI.	.	.	.

Es ist noch eine Erklärung des oben erwähnten positiven Impfungsresultates möglich, wenn man annimmt, daß, ähnlich wie dies Schattenfroh und Grasberger für Rauschbrandbazillen nachgewiesen haben, durch künstliche Züchtung die Virulenz der Pilze und ihre Fähigkeit, Antitoxine durch Toxinbildung zu erzeugen, abgenommen, ihre Fähigkeit zu infizieren (Infektiosität) dagegen eine Zunahme erfahren hat. Diese Annahme beweisen vielleicht auch folgende Versuche:

Die beiden variierten Arten wurden zuerst auf andere Meerschweinchen überimpft, um die Virulenz durch Tierpassage zu erhöhen. Später wurden zwei normale Meerschweinchen direkt mit den Schuppen oder Skutula der zwei ersten Tiere geimpft und eine Erstinfektion erzeugt. Nachdem der Prozeß abgeheilt war, wurde jedes der Tiere mit verschiedenem Impfmaterial (variierte Kultur und Schuppen von einem Krankheitsherde) derselben Pilzart geimpft. Das Ergebnis der Impfung mit den Tierstämmen war ein negatives, mit den Kulturstämmen ein positives.

Daß neben einer obligatorischen Immunität noch eine artspezifische entstehen kann, würde vielleicht aus folgenden Versuchen hervorgehen:

Meerschweinchen Nr. 107 wurde zuerst mit einer unvariierten und nach Abheilung des Prozesses mit einer variierten Kultur geimpft. Nachdem auch dieser Prozeß abgeheilt war, wurde eine Impfung gleichzeitig mit zwei Stämmen von Achorion Quinckeanum, und zwar mit einem variierten Kulturstamme und mit Skutulis von einem kranken Tier versucht. Beide Versuche ergaben ein negatives Resultat. Die Resultate meines Versuches sind in vorstehender Tabelle XII zusammengefaßt.

Der Grad der Immunität nach einer Pilzerkrankung ist, wie viele Autoren (Jadassohn, Bloch, Massini, Plato, Bruhns und Alexander) übereinstimmend annehmen, von der Intensität der Erkrankung und der Tiefe der dabei entstehenden Infiltration abhängig.

Es ist leicht verständlich, daß ein toxischer Stoff aus einem tief liegenden Herd viel leichter ins Blut übergehen kann, als aus einem oberflächlichen und daß dabei viel leichter die in der Immunität sich manifestierende Umstimmung der Körperzellen zustande kommen kann.

Der Unterschied in der Immunität bei oberflächlichen und tiefen Trichophytien ist nur ein quantitativer, abhängig davon, daß bei tiefen Trichophytien zur vollen Entwicklung der Immunität weniger Zeit in Anspruch genommen wird, als bei oberflächlichen. Die qualitativen Un-



terschiede werden natürlich durch die Art der Pilze bedingt und sind von den Pilzeigenschaften abhängig.

Bei mit Sycosis parasitaria profunda behafteten Patienten, verursacht durch Trichophyton cerebriforme, habe ich weniger intensive Kutireaktion als bei Trichophyton faviforme beobachtet.

Es wird wohl am besten sein, die Probleme, welche auf die qualitative Differenz der verschiedenen Immunitäten Bezug haben, hier zu besprechen. Gleich im vorhinein muß bemerkt werden, daß über das Wesen der Immunität bei Trichophytie noch nicht vollkommene Klarheit herrscht.

Das Toxin der Pilze gehört im allgemeinen zu den sogenannten Endotoxinen (nach Pfeiffer) und die fragliche Giftsubstanz soll an die Pilzleiber gebunden sein. Es wird nämlich kein lösliches Toxin durch eine eigentliche Sekretion produziert, vielmehr rührt dasselbe von zugrunde gegangenen Pilzen infolge der Auflösung derselben her.

Die Eigenschaften des Trichophytontoxins stimmen mit denjenigen anderer Endotoxine überein. Schon frühere Autoren (Calderone, Plato, Citron, Bloch, Massini) haben die endotoxischen Eigenschaften des Trichophytontoxins vermutet und festgestellt. Alle Bemühungen der Autoren, auf experimentellem Wege eine aktive als auch passive Immunität mit alten Bouillonkulturen von Trichophytonpilzen und abgetöteten Pilzleibern zu erzielen, blieben erfolglos. Bis in die neueste Zeit hinein war es nicht bekannt, in welchem Gewebe die natürlich erworbene Trichophytonimmunität erzeugt wird und ob hierbei ins Blut gelangende Antikörper eine Rolle spielen.

Einen bedeutenden Fortschritt in dieser Hinsicht machte Bloch mit folgendem Versuch: Er transplantierte ein Stück Haut von einem Trichophytiepatienten auf ein Ulcus cruris eines anderen Patienten und beoachtete nach Einheilung eine positive Trichophytin-Kutireaktion an dem eingepflanzten Hautstück, während die Reaktion auf anderen Hautpartien negativ ausfiel. Nach dem Resultat dieses Versuches können wir mit Recht annehmen, daß das Endotoxin des Trichophytonpilzes an die Gewebezellen gebunden wird und eine Umstimmung derselben bewirkt. (Gewebsimmunität.)

Klinische Beobachtungen veranlaßten mich zur Fragestellung, in welchem Zusammenhange die Größe eines Trichophytieherdes zu der später sich entwickelnden Immunität steht. Ich beobachtete nämlich, daß ein und derselbe Patient mehrere Male an ziemlich tiefen Trichophytien erkrankte. Auch Heller berichtet über zwei Fälle, in welchen die Patienten zweimal an Trichophytie erkrankten.



Tabelle XIII.

Kaninchen	I. Pilzart Nr.	Tr. gypseum radiolatum 1	1	2	3	3	4	4	5	Junge 5
I. Impfung	Körpergewicht	2.465 Kl.	.	2.210 Kl.	3.020 Kl.	.	2.070 Kl.	.	2.370 Kl	0.230 Kl.
	Pilzart	Tr. gyps.	.	Tr. gyps.	Tr. gyps.	.	Tr. gyps.	.	Tr. gyps.	Tr. gyps.
	Erscheinung	St. I. Abs. Kerion Celsi	.	St. I. Abs. Kerion Celsi	St. I. Abs. Kerion Celsi	.	St. I. Abs. Kerion Celsi	.	St. I. Abs. Kerion Celsi	St. I. sch. Kerion Celsi
	Pilzbefund	++	.	++	++	.	++	.	++	++
	Dauer der Krankheit	40	.	27	28	.	32	.	30	28
	Wie viel Impfstellen	2	.	3	3	.	1	.	1	2
	Areal der Impfstelen	25 Quadratcm.	.	30 Quadratcm.	41 Quadratm.	.	198 Quadratcm.	.	160 Quadratcm.	18 Quadratcm.
Nach der Abbeilung Intervall von Tagen		70	70	32	6	.	1	.	3	2
II. Impfung	Körpergewicht	2.380	2.380	1.990	2.770	.	1.760	.	2.150	630
	Pilzart	Tr. gyps.	Achor.	Tr. gyps.	Tr. gyps.	.	Tr. gyps.	.	Tr gyps.	Tr. gyps.
	Erscheinung	St. I. Abs.	I. Abs. kein Sk.	St. I. Abs.	St. I. Abs.	.	O. R. W. Abs.	.	O. R. W. Abs.	O. R. Sch.
	Pilzbefund	++	++	++	++	.	—	.	—	—
	Dauer der Krankheit	25	21	Unbek. (tot)	12	.	4	.	6	5
	Wieviel Impfstellen	1	1	.	1	.	1	.	.	.
	Areal der Impfstellen	16 Quadratcm.	12 Quadratcm.	.	10 Quadratcm.	.	12 Quadratcm.	.	.	.
Nach der Abbeilung Intervall von Tagen		32/131	.	.	20/44	20/44	27/38	27/38	.	.
III. Impfung	Körpergewicht	2.100	.	.	2.560	2.560	1.540	1.540	.	.
	Pilzart	Tr. gyps.	.	.	Tr. gyps.	Achor. Quinck.	Tr. gyps.	Achor. Quinck.	.	.
	Erscheinung	W. I. Abs.	.	.	R. w. Abs.	W. I. w. Abs.	O. R. w. Abs.	O. R. w. Abs.	.	.
	Pilzbefund	+	.	.	—	E + (bis 220 u. Impf.)	—	—	.	.
	Dauer der Krankheit	7	.	.	4	18	tot (9 Tage u.Impf.)	.	.	.
	Wie viel Impfstellen	1	.	.	.	1	.	.	.	.
	Areal der Impfstellen	9 Quadratcm.	.	.	.	9 Quadratcm.	.	.	.	.
Nach der Abbeilung Intervall von Tagen		0/145	.	.	.	.	.	.	.	.
IV. Impfung	Körpergewicht	2.220	.	.	.	.	.	.	.	.
	Pilzart	Achor. Quinck.	.	.	.	.	.	.	.	.
	Erscheinung	W. I. Skutula	.	.	.	.	.	.	.	.
	Pilzbefund	++	.	.	.	.	.	.	.	.
	Dauer der Krankheit	17 (tot)	.	.	.	.	.	.	.	.
	Wie viel Impfstellen	1	.	.	.	.	.	.	.	.
	Areal der Impfstellen	9 Quadratcm.	.	.	.	.	.	.	.	.

Es könnte ja möglich sein, daß das Körpergewicht und die zur Immunitätserzeugung notwendigen Endotoxinmengen in einem gewissen Zusammenhange stehen. Mit Rücksicht darauf habe ich Versuche an Kaninchen gemacht und die Resultate mit den Versuchsanstalten an Meerschweinchen verglichen.

Bloch hatte auf experimentellem Wege nachgewiesen, daß Kaninchen ebenso wie Meerschweinchen gegen Trichophyton gypseum und Achorion Quinckeanum immunisiert werden können. Er betont auch, daß bei Meerschweinchen ein kleiner Krankheitsherd genügt, um eine Immunität zu erzeugen und daß andererseits große Hautläsionen den Tod von Versuchstieren verursachen können.

Wie aus der Tabelle ersichtlich ist, bestehen in betreff der Immunitätsverhältnisse ganz beträchtliche Unterschiede zwischen Kaninchen und Meerschweinchen. Das Kaninchen ist sehr schwer gegen Trichophytie zu immunisieren und es bedarf dazu eines großen Areals am Krankheitsherde, mit anderen Worten: eine große Menge Pilztoxins. Bei Kaninchen Nr. 1 zeigte sich eine Immunität gegen Achorion Quinckeanum bei der vierten Impfung, obgleich das Tier zum ersten Male am 13. März 1911 mit einem kräftigen Gypseumstamm an zwei Stellen, dann mit Trichophyton gypseum und Achorion Quinckeanum an zwei Stellen und zum dritten Male mit Trichophyton gypseum an einer Stelle mit positivem Erfolg geimpft worden war und das Areal des Krankheitsherdes im ganzen 62 *qcm* betrug. Die Resultate bei Kaninchen 2 und 3 sind fast dieselben wie bei Nr. 1. Bei Nr. 4 und 5, bei welchen die halbe Rückenoberfläche auf einmal geimpft wurde (160 *qcm*), konnte nach Ablauf der Krankheitssymptome beim zweiten Impfversuche mit den gleichen Stämmen sofort eine Immunität nachgewiesen werden.

Im allgemeinen kann man sagen, daß es bei Kaninchen viel schwerer ist als beim Meerschweinchen eine Umstimmung der Körperzellen im Sinne der Immunität zu erreichen. Der Verlauf der Kaninchentrichophytie und die Bildung von Kerion Celsi bei Kaninchen stimmt mit dem Verlauf der Trichophytieerkrankungen beim Menschen überein.

Das Vorkommen von Kerion celsi bei Kaninchen zeigt uns, daß die Zellen des letzteren dem Trichophytiepilze bei seinem Eindringen in die Tiefe wenig Widerstand entgegensetzen und daß die Heilungstendenz nur sehr langsam eintritt; während beim Meerschweinchen nie das Auftreten derselben Erscheinung (selbst nicht bei Impfung mit Pilzen von der



Trichophytia profunda [Kräsing]) beobachtet werden konnte. Allerdings wurde bei der zweiten oder dritten Impfung auch bei Kaninchen das Kerion celsi nur sehr selten beobachtet.

Zwei Umstände könnten das zögernde Auftreten einer allgemeinen Gewebsimmunität bei Kaninchen erklären:

Es ist möglich, daß die Zellen der Kaninchenhaut eine geringe Fähigkeit besitzen, Antikörper gegen Pilzendotoxine zu bilden und andererseits spielt vielleicht die Körpergröße im Verhältnis zur resorbierten Toxinmenge bei der Entstehung der Immunität eine gewisse Rolle. Für die letztere Annahme würde vielleicht das Resultat eines Versuches sprechen, in welchem ein junges Kaninchen nach Abheilen von zwei etwa je einmarkstückgroßen Trichophytieherden sofort gegen einen weiteren Impfungsversuch sich als refraktär erwies. Auch die anderen aus der Tabelle ersichtlichen Resultate weisen mehr auf eine gewisse Relation zwischen Immunität und Körpergröße hin, als auf eine Abhängigkeit von spezifischen Eigenschaften der Kaninchenhaut.

Für meine Annahme von der Abhängigkeit der Immunitätsentwicklung von der Größe des Tieres spricht auch der langsame Heilungsverlauf von Trichophytien bei größeren Tieren. Der langsamere Eintritt spontaner Heilung beweist eine langsamere Entwicklung lokaler wie auch allgemeiner Gewebsimmunität.

Bloch und Massini beobachteten einen langsamen Verlauf des Mäusefavus auf Katzen und in neuester Zeit machte Tomasczewski dieselbe Beobachtung bei Kaninchen, Hunden und Katzen.

Wichtig ist der Versuch von S. Costa und A. Fayet, in welchem die Impfung zweier, seit 10 Monaten an Trichophytia discoides leidender Pferde, mit Trichophyton niveum innerhalb von vier Monaten dreimal positiv ausfiel.

Bloch hatte bei Impfversuchen mit Trichophyton gypseum auf Meerschweinchen und Kaninchen keinen Unterschied in der Immunitätsentwicklung bei diesen beiden Tierarten nachgewiesen. Wahrscheinlich war der von ihm verwendete Pilzstamm viel virulenter als der meinige, so daß schon ganz kleine Mengen von Endotoxin und ganz kleine Pilzherde genügten, um bei kleineren, sowie auch größeren Tieren sehr bald Immunität zu erzeugen.



Heredoimmunität der Trichophytie.

Von einer hereditären Immunität bei Dermatomykosen ist bisher wenig bekannt. Ciarochi will das jetzt so seltene Auftreten von Favus in der Provinz Rom gegenüber der endemischen Ausbreitung im vorigen Jahrhundert mit der hypothetischen Annahme einer Heredoimmunität erklären.

Tomasczewski, Lombardo machten in dieser Richtung vor kurzem eine Reihe von Versuchen an Tieren, ohne aber zu einem Resultat zu kommen.

Ich hatte Gelegenheit, ganz interessante Tatsachen festzustellen, welche für eine Heredoimmunität der Dermatomykosen bei Kaninchen und Meerschweinchen sprechen. Die Schlußfolgerungen aus meinen Versuchsresultaten möchte ich gleich hier vorwegnehmen.

Es besteht bei der Nachkommenschaft von trichophytiekranken und krank gewesenen Tieren einerseits eine echte Heredoimmunität, bei welcher diese der Ei- oder Spermazelle anhaftende Eigenschaft direkt an die Gewebszellen der Nachkommenschaft vererbt wird, andererseits wird während der Gravidität durch die bestehende Erkrankung der Mutter dieselbe Umstimmung des Gewebes, welche beim Muttertiere vor sich geht, auch beim Fötus erzeugt.

Diese Tatsachen sind nicht nur von großer Bedeutung für die Lehre von der Vererbung erworbener Eigenschaften, sondern auch für die Kenntnis der Immunitätsverhältnisse bei Dermatomykosen. Ich glaube in der Feststellung einer echten Heredoimmunität einen Beweis für die Annahme Blochs zu sehen, daß die bei Trichophytieerkrankungen entstehende Immunität fest an die Gewebszellen gebunden ist.

Zu meinen Versuchen benutzte ich von (durch Erkrankung an Trichophytie) immunisierten Meerschweinchen und Kaninchen stammende Junge, sowie als Kontrollen Abkömmlinge normaler Tiere. Die Tiere wurden in verschiedenen Zeiträumen mit homologen (d. h. den Stämmen, die die Immunität der Mutter erzeugt hatten) und heterologen Pilzstämmen geimpft.

Das Resultat ist aus Tabelle XIV zu ersehen und kann kurz dahin zusammengefaßt werden, daß die Jungen dieselbe und gleichartige Immunität besaßen, wie ihre Mütter.



Tabelle

Nr. Meerschweinchen junges	J. I	J. II.	J. IX	Kontrolltier	J. III	J. IV	Kontrolltier	J. V Normal	J.
Nummer der Mutter	39	„	„	39	11	„	11	.	32
Pilzerkrankung der Mutter	T. Cereb 13./I. 11 T. Niv. 4./II.	„ „	„ „	„ „	T. Niv. 15./XII. 10 .	„ .	„ .	. .	T. Ac 29./XI .
Von den Akmeerscheinungen an der Mutter bis zum Wurf verliefen Tage	33 T. (von I)[1] 11 T. (von II)	„ „	„ „	. .	. 71 T.	. „	. .	. .	. 14
Tag der Geburt	15./II.	„	„	.	24./II. 11	„	.	.	12./I.
Zwischen Geburt und Impfung verliefen Tage	38 T.	„	133 T.	.	61 T.	72 T.	.	ca. 5 Wochen	161
Tag der Impfung	25./III.	„	T. gyps. 28./VI.	„	T. Niv. T. Crat. 26./IV.	S. gyps. 8./V.	T, Niv. 11./III.	T. gyps. 8./V.	T. C 22.
Erscheinungen	.	.	I. Abs.	O.W. Abs.	W. Abs. W. Abs.	Abs.	N. I. Abs.	I. Abs.	O. A
Pilzbefund	—	—	++	+	—	—	E+(n 7.T) —(n.10T.)	++	+
Dauer der Krankheit (Tage)	.	.	15 T.	10 T.	8 T. 7 T.	5 T.	11 T.	10 T.	10./V starb zu hei
Zwischen Geburt und II. Impfung verliefen Tage	.	62 T.	.	.	.	.	.	.	.
Tag der II. Impfung	.	T. gyps. 8./V.	.	.	.	.	.	.	.
Erscheinungen	.	.	.	.	.	.	.	.	.
Pilzbefund	.	—	.	.	.	.	.	.	.

[1]) Von I (II) = Akme der ersten (zweiten) Infektion der Mutter.

XIV.

[. VI	J. VII	J. VIII	Kontroll-tier	K. J. I	K. J. II	K. J. III	K. J. IV	Kontroll-tier	K. J. V
„	„	64	64	K. Nr. 3	„	„	„	K. Nr. 3	Normal
„	„	T. Niv. 26./II. 11	„	T. gyps. 28./VII.11	„	„	„	T. gyps. 27./VII. 11	.
Acum. -) 7. III.	„	.	.	T. gyps. 6. IX.	„	„	„	T. gyps. (6./IX.)	.
.	„	.	.	.	„	„	„	.	.
[. (v. I.) :. (v. II.)	„	67 T.	.	13 T. (v. I.) 0 T. (v. II.)	„	„	„	.	.
'V. 11	„	3./V.	.	18./IX.	„	„	„	.	.
3 T.	„	49 T.	.	33 T.	„	25 T.	„	.	ca. 3 W.
Quinck. 1./VI. tutula Abs.	T. Acum. 21./VI. O. W. Abs.	T. Niv. 21./VI. O. Abs.	„ 22./VI. O. Abs.	21./X. T. gps. 21./X. A. Qu. I. Skutula I. Sch. Kar.	T. gyps. 21./X. Ker. Celsi I. Sch.	T. gyps. 13./X. T. Cereb. 13./X. O. R. Sch. I. Sch.	„ „	T. gyps. 13./X. Sch. W. I.	T. gyps. 13./X. Ker. Celsi st. I. Sch.
++	—	—	—	beide ++	++	beide ++	beide ++	++	++
4 T.	6 T.	29./VI. tot o. Heilung	7 T.	30	32	26 /X. tot	28./X. tot	.	28
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.
.	.	.	.	.	.	.	.	.	.

Die Immunität der Mutter kann bereits vor der Konzeption bestehen oder erst während der Gravidität einsetzen. In beiden Fällen ist eine Vererbung auf die Nachkommenschaft möglich. So liegt wohl bei den Meerschweinchenjungen Nr. 1, 2 und 7 eine Vererbung einer postkonzeptionell entstandenen Immunität der Mütter vor, weil der Verlauf der Trichophytonerkrankung der Mutter ungefähr 11 bis 14 Tage vor Geburt der Jungen seine Akme erreicht hat, die Infektion also während der Gravidität stattgefunden haben muß. Andererseits handelt es sich bei den Meerschweinchenjungen Nr. 3, 4 und 8 um eine Vererbung einer bereits zur Zeit der Konzeption bestehenden Immunität, denn die Akme der Trichophytieerkrankung der Mutter fällt 67 bis 71 Tage vor Geburt der Jungen.

Ich konnte ferner feststellen, daß die Intensität der Immunität in gleichem Grade sich vererbt. Die Immunität der Mutter gegen schwache Pilze gibt auch nur eine Heredoimmunität gegen wenig virulente Pilzarten. Die Immunitätsverhältnisse sind bei den Jungen desselben Wurfes dieselben.

Die Dauer der Heredoimmunität ist eine beschränkte, wenn auch ziemlich lang anhaltende. Bei Meerschweinchen Nr. 4 bestand sie noch 72 Tage nach der Geburt, während das Meerschweinchenjunge Nr. 9 aus demselben Wurfe nach 133 Tagen vor einer Infektion mit Trichophyton gypseum nicht mehr geschützt war.

Die Jungen von Kaninchen Nr. 3, welches nach einer Trichophytieerkrankung nicht immun geworden war, waren gegen eine Infektion nicht geschützt.

Aktive Immunisierungsversuche.

Zur zielbewußten Ausführung aktiver Immunisierungsversuche ist es nötig, sich über die Art des Trichophyton„toxins" klar zu sein. Schon oben erwähnte ich, daß es sich bei den Pilzgiften um Pilzkörpergifte, d. h. Endotoxine (Pfeiffer) handelt.

Auch das lösliche „Toxin" in alten Bouillonkulturen von Dermatomyzeten ist auf Grund der bisherigen Untersuchungen den Endotoxinen zuzurechnen.

Zuerst hat Calderone in Tierversuchen mit alten Bouillonkulturen und Kulturemulsionen festgestellt, daß nicht nur die Stoffwechselprodukte, sondern noch vielmehr die Pilzkörpergifte für Tiere toxisch sind.



Truffi betonte in seiner Arbeit über Trichophytin, welches er zu Kutireaktionen benutzte, den endotoxischen Charakter des wirksamen Agens und seine Beständigkeit gegen Hitze (bis zu 120° C) analog dem aus anderen Bakterien erhaltenen Endotoxin.

Anläßlich der Nachprüfung von Platos Immunisierungsversuchen mit Filtraten von alten Favus- und Trichophytonkulturen, kam Citron zu dem Schlusse, daß diese Filtrate sub- oder intrakutan normalen Mäusen selbst in großen Dosen einverleibt, keine erkennbaren Störungen verursachen, daß die pathogenen Schimmelpilze kein Exotoxin in der Nährflüssigkeit produzieren und daß die von den Pilzen erzeugte Krankheit eine rein lokale ist. Das in den Filtraten befindliche Gift gehört zu der Gruppe der Endotoxine.

Nach diesen Ergebnissen nahmen Citrons Immunisierungsversuche eine andere Richtung an und er versuchte eine aktive Immunität mit Endotoxinen zu erzielen. Beim experimentellen Mäusefavus beobachtete er nach Injektion mit Trichophytin eine schnelle Verkleinerung der Borkenbildung und eine beschleunigte Narbenbildung.

Aus weiteren Versuchen ergab sich, daß durch Injektion von lebenden oder abgetöteten Pilzen (in letzterem Falle wurden die Pilze eine Stunde auf 100° C oder 5 Tage lang je 5 Stunden im Autoklaven auf 60° C erhitzt) nur das Auftreten einer geringen Resistenzerhöhung gegen eine Infektion.

Citron konnte jedoch keine immunisatorischen oder heilenden Effekte mit dieser Methode erzielen und es gelang ihm auch nicht, ein Immunserum gegen diese Pilze zu gewinnen und im Sinne einer passiven Immunisierung zu verwenden.

Auch Bloch untersuchte die Frage, ob eine Immunität durch etwaige Endo- oder Exotoxine von Pilzen zu erreichen wäre.

Er zerrieb den angefrorenen Filtrierrückstand junger Bouillonkulturen des Mäusefavuspilzes, schwemmte ihn in physiologischer Kochsalzlösung auf und injizierte, nach mehrtägiger Schüttelung, das Filtrat von dieser Aufschwemmung Meerschweinchen in Dosen von 2 bis 3 *ccm* 4 bis 5 Mal in 4- bis 6tägigen Abständen. Die nachfolgende Impfung fiel positiv aus, so daß vom Auftreten einer Immunität keine Rede sein konnte.

In anderen Versuchen wurde eine 8 Monate alte Bouillonkultur von Mäusefavus durch Chamberlandfilter filtriert und 1 bis 2 *ccm* des Filtrats in ungefähr einwöchentlichen Intervallen einem Meerschweinchen subkutan injiziert und nachher dasselbe mit der lebenden Pilzkultur geimpft. Auch hier blieb die Infektion nicht aus, wenn sie auch etwas abgeschwächt war.

Thardoshimanjanz machte ähnliche Versuche: Alle passiven Immunisierungsversuche in vielfach variierten Methoden, mit Serum aktiv immunisierter Tiere, mißlangen.

Weiterhin versuchte er mit Hautpreßsaft immuner Meerschweinchen und mit seinem Endotrichophytin, einer Substanz, bestehend aus zerriebenen Pilzleibern, eine aktive Immunität zu erzielen. Auch hier blieb ein Erfolg aus.



Ich komme nun zu meinen in etwas größerem Maßstabe gehaltenen Tierimmunisierungsversuchen, bei welchen das verwendete Antigen auf verschiedene Weise aus den Pilzleibern gewonnen wurde.

Zuerst stand mir das Filtrat von alten Bouillonkulturen der Pilze (Trichophytin, Favin) zur Verfügung.

Das Trichophytin wurde folgendermaßen hergestellt: Fleischbouillon mit Zusatz von 3%iger Maltose wurde in Erlenmeyersche Kölbchen von etwa 12 *cm* Bodendurchmesser gefüllt. Die Kolben wurden reichlich mit Kultur beimpft und bei Zimmertemperatur zwei bis drei Monate stehen gelassen. Die Flüssigkeit wurde dann mit einem dichten Pilzrasen bedeckt und es wurde nun diese Flüssigkeit 15 Minuten lang geschüttelt, nachdem man eine Woche vorher den Rasen durch Schütteln nach unten hat sinken lassen. Hieraufwurde die Flüssigkeit durch ein steriles doppeltes Papierfilter filtriert. Durch Überimpfung des Filtrats auf 4%iges Maltoseagar überzeugte man sich von ihrer Sterilität und setzte etwa 0·3%ige Karbolsäure zur Aufbewahrung zu.

Es scheint mir, daß neben dem gelösten Endotoxin in meinem Trichophytin auch Exotoxin vorhanden war, denn nach einer $1^1/_2$stündigen Erwärmung im Wasserbade bei 56° C fiel die Kutireaktion an Trichophytiekranken schwächer aus, als mit nicht erwärmtem Trichophytin. Diese Abschwächung der Reaktion spricht für eine Elimination der thermolabilen Exotoxine.

Alle Immunisierungsversuche an Meerschweinchen mit Trichophytin blieben ausnahmslos ohne Erfolg.

Die Ergebnisse meiner Versuche sind folgende:

Experiment I.

Meerschweinchen Nr. 65, Gewicht 560 *g*.

28./I. Injektion von 1 *ccm* Trichophytin (2 Monate alt), aus Stamm Kluge, subkutan.

29./I. dito und bis 8./II. fast täglich je 1 *ccm*, im ganzen 11 *ccm* Trichophytin injiziert.

9./II. Körpergewicht 450 *g* Kutanimpfung mit Trichophyton niveum radians (an vorderer Stelle) und mit Stamm Kluge (hintere Stelle). Beide Stämme sind zwei Wochen alt.

14./II. Die geimpften Stellen zeigen Beginn fleckenweiser Rötung und Abschuppung.

15./II. An beiden Stellen um die Haare und mehr im Epithel Pilze gefunden.

17./II. Impffläche stärker gerötet, infitriert und mit Schuppen bedeckt. Mikroskopisch mehr Pilze um die Haarwurzeln.



27./II. In den Herden noch Pilze nachzuweisen.

4./III. Keine Pilze mehr in den Herden. An der hinteren Stelle sind Schuppen und Haare abgestoßen und es hat sich eine ganz kahle, glatte Fläche entwickelt.

6./III. Impffläche noch schuppend.

7./III. Impffläche noch etwas schuppend, aber fast geheilt.

Meerschweinchen Nr. 95, Gewicht 535 *g*.

15./V. Injektion von 0·5 *ccm* Trichophytingemisch aus Trich. gypseum und Trich. cerebriforme (4 Monate alt) subkutan.

19./V. Injektion desselben Gemisches in der Dosis von 0·7 *ccm*.

23./V. Dito.

30./V. Dito in Dosis von 1 *ccm*, Gewicht 480 *g*.

7./VI. Impfung mit Trichophyton gypseum (1 Monat alt) an zwei Stellen.

14./VI. Beide Impfstellen gerötet, infiltriert, schuppend. Die Krankheitsherde typisch aussehend. Mikroskopisch Pilze um die Haare nachweisbar.

24./VI. Beginn der Abstoßung.

27./VI. Beide Stellen fast kahl geworden. Pilze nicht mehr zu finden.

30./VI. Nur noch glatte, haarlose Narben zu sehen.

24./VII. Subkutane Impfung mit Sporotrichose Beurmanii (positiv).

20./IX. Erneute Impfung mit Achorion Quinckeanum (38 Tage alt) (positiv, mit Skutalaentwicklung).

Aus diesen Versuchen geht hervor, daß die Vorbehandlung mit Trichophytin weder eine Immunität gegen Neuimpfung, noch eine Abschwächung der Krankheitsprozesse erzeugt.

In dieser Reihe von Experimenten habe ich eine aktive Immunisierung mit durch Hitze abgetöteten Pilzleibern versucht.

Experiment II.

Meerschweinchen Nr. 47, Gewicht 580 *g*.

5./I. Eine 3 Monate alte Maltoseagarkultur von Trichophyton gypseum wurde 36 Stunden lang im Paraffinofen bei einer Temperatur von 56° C sterilisiert und eine Hälfte dieser Kultur dem Meerschweinchen durch Inzision subkutan eingeführt, worauf die Wunde wieder vernäht wurde.

15./I. Die andere Hälfte der Kultur in gleicher Weise dem Meerschweinchen eingeführt.

Zirka 3 bis 4 Tage nachher bemerkte man Abszesse, die einige Tage später aufgingen. Eiterentleerung. Keine Bakterien zu finden. Umgebung infiltriert.

25./I. Körpergewicht 525 *g*. Impfung mit Trich. gypseum (2 Wochen alt) und Trich. faviforme (1 Monat alt) an beiden Stellen.



30./I. Die Impffläche der ersten Art ziemlich stark, diffus gerötet, infiltriert und stark schuppend. An dieser Stelle keine Pilze zu finden. Die Impfstelle der zweiten Art gerötet und wenig schuppend. An dieser Stelle wenige Pilze in den Epithelien zu finden.

1./II. Dasselbe Bild wie am 30.

3./II. Beide Impfstellen fast frei von Schuppen und Rötung, auch Rückgang der Infiltration. Keine Pilze mehr zu finden.

Am Kontrollmeerschweinchen Nr. 62 erzeugte die Impfung eine typische Trichophytie.

Meerschweinchen Nr. 92, Gewicht 510 *g*.

8./IV. Subkutane Einführung einer durch 24stündige Erhitzung auf 56° C abgetöteten, 2 Monate alten Kultur von Trichophyton gypseum. Dosis: ein ganzes Röhrchen.

13./IV. Impfstelle vereitert, aber keine piogenen Bakterien vorhanden

24./IV. Körpergewicht 470 *g*. Impfung mit Trichophyton gypseum (3 Wochen alt).

29./V. Beginn des typischen Ausschlages. Mikroskopisch Ektothrix nachweisbar.

31./V. Herd stark gerötet und infiltriert.

1./VI. Gestorben.

Meerschweinchen Nr. 70, Gewicht 620 *g*.

4./II. Subkutane Einführung einer durch 25 Stunden im Paraffinofen von 56° C erhitzten, 50 Tage alten Kultur von Trichophyton cerebriforme. (Ein halbes Röhrchen.)

10./II. Impfstelle erweitert, sonst keine entzündlichen Erscheinungen.

15./II. Wieder ein halbes Röhrchen Kultur eingeführt.

19./II. Die zweite Impfstelle vereitert, in der Umgebung keine entzündlichen Erscheinungen.

25./II. Impfung mit Trichophyton gypseum (30 Tage alt) an der r. Seite und mit Trichophyton cerebriforme (20 Tage alt) an der l. Seite.

4./III. Auf der linken Seite findet sich ein schuppender Ausschlag. Involutionsform der Pilze in Schuppen auf beiden Stellen nachweisbar.

6./III. Auf der rechten Seite eine typische Effloreszenz entwickelt, an der linken Beginn der Abstoßung. Sehr wenige Pilze um die Haarwurzeln, keine Pilze in den Epithelien zu finden.

8./III. Wie am 6./III. Linke Stelle immer noch pilzfrei.

15./III. Keine Pilze mehr zu finden.

21./III. Beide Krankheitsherde unter Hinterlassung von kahlen, glatten Narben abgeheilt.

Meerschweinchen Nr. 71, Gewicht 550 *g*.

4./II. Subkutane Einführung eines halben Röhrchens einer 25 Stunden hindurch im Paraffinofen von 56° C erhitzen, drei Monate alten Kultur von Microsporon Audouinii.



9./II. Subkutaner Abszeß an der Impfstelle, wenig infiltriert und keine Pilze im Inhalt zu finden.

15./II. Wiederholung der subkutanen Einführung der gleichen Menge Kultur.

19./II. Abszeßbildung an der zweiten Impfstelle.

25./II. Impfung mit Trichophyton gypseum.

4./III. Typisches Trichophytiebild mit massenhaft Pilzen und Sporen.

15./III. Pilze noch nachweisbar.

21./III. Impfstellen noch mit Schuppen bedeckt. Pilzbefund negativ.

25./III. Herd abgeheilt, Haut wieder glatt.

Meerschweinchen Nr. 93, Gewicht 515 *g*.

Subkutane Einführung einer wie oben erhitzten Kultur von Favuspilzen in der Menge eines halben Röhrchens.

14./IV. Abszeß an der Impfpartie, sonst aber fast keine entzündliche Erscheinung. Im eitrigen Abszeßinhalt einige Kokken, vielleicht nicht aus dem Abszeß stammend.

24./IV. Impfung mit Achorion Schönleinii (21 Tage alt).

29./IV. Mittelmäßig schuppender, scharf abgesetzter Herd mit rötlichem Entzündungshofe. Keine Pilze.

2./V. Pilze nur in den Epithelien zu finden, keine Skutulabildung.

5./V. Anlegung einer Kultur vom Krankheitsherd auf Maltoseagar (nach acht Tagen entwickelt sich eine typische Favuskolonie).

13./V. Von Anfang an bis jetzt keine Skutula nachweisbar, sondern immer nur schuppende Form, ähnlich wie bei Trichophytie, geblieben.

Mit Rücksicht auf die schlechten Resultate, welche ich mit der üblichen Technik der Giftentziehung aus Pilzen durch Abtötung mit hohen langandauernden Temperaturen, in der Annahme, daß das Endotoxin thermostabil ist, erzielte, versuchte ich weiter durch kurzdauernde Einwirkung von Wärme auf zerriebene Pilzsubstanz die nativen Eigenschaften der Pilze weniger zu schädigen.

Experiment III.

Meerschweinchen Nr. 96, Gewicht 575 *g*.

15./V. Subkutane Einführung einer durch 15stündiges Erhitzen auf 56° C abgetöteten Kultur auf Kartoffelnährboden von Trichophyton gypseum in der Dosis eines halben Röhrchens.

26./V. Wiederholung. Abszeßbildung nach einigen Tagen.

7./VI. Impfung mit Trichophyton gypseum (1 Monat alt) an beiden Stellen.

15./VI. Typische Trichophytiebilder an beiden Stellen. Pilze mikroskopisch um die Haare nachweisbar.

27./VI. Restitutio ad integrum.



Meerschweinchen Nr. 100, Gewicht 605 *g*.

19./VII. Subkutane Einführung einer durch 5stündiges Erhitzen auf 58° C abgetöteten Kultur auf Maltoseagar von Trichophyton gypseum in der Dosis eines halben Röhrchens.

27./VII. Umgebung der Impfstelle stark infiltriert und gerötet, hier und dort einige typisch umschriebene Ausschläge. Mikroskopisch Pilze nachweisbar. Es ist das ein Beweis einer unzuverlässigen Sterilität.

29./VII. Impfung mit Trichophyton cerebriforme an einer vorderen Stelle und Trichophyton gypseum (1 Monat alt) an einer hinteren Stelle.

4./VIII. Die alte Stelle noch typisch aussehend. Die zwei neuen Stellen gerötet, infiltriert und schuppend. Pilze nur an der hinteren Stelle nachweisbar.

9./VIII. Alle Stellen typisch aussehend. An der vorderen Stelle bis jetzt keine Pilze nachweisbar.

11./VIII. Alter Herd schon geheilt.

18./VIII. Auch die zwei neuen Herde geheilt.

26./IX. Impfung mit Trichophyton gypseum und Achorion Quinckeanum. (Beide positiv angegangen.)

Das Resultat der Versuche kann man dahin zusammenfassen, daß die Einverleibung selbst großer Pilzmengen eine Immunisierung der Versuchstiere nicht herbeiführen kann. (Nur bei Nr. 47 trat eine volle Immunität gegen denselben Stamm ein; bei Nr. 70 nach Vorbehandlung mit Trichophyton gypseum ein Schutz gegen Infektion mit Trichophyton cerebriforme.)

In folgenden Versuchen wurden die Pilze ohne Temperatureinflüsse abgetötet.

Experiment IV.

Meerschweinchen Nr. 97, Gewicht 540 *g*.

15./V. Subkutane Einführung einer durch zweitägige Einwirkung von Formalin abgetöteten, zwei Monate alten Kultur von Trich. gypseum in der Menge eines halben Röhrchens.

19./V. Subkutaner Abszeß an der Impfstelle, im Inhalt keine Bakterien.

26./V. Wiederholung der Impfung.

29./V. Abszeß an der neuen Impfstelle, im Inhalt ebenfalls keine Bakterien.

7./VI. Impfung mit Trich. gypseum (1 Monat alt).

13./VI. Impfstelle ein etwas trichophytieähnliches Aussehen bekommen, jedoch keine Pilze nachweisbar.

14./VI. Gestorben.

Meerschweinchen Nr. 98, Gewicht 595 *g*.

17./VI. Subkutane Einführung einer durch zweitägige Einwirkung



von Formalin abgetöteten, 1 Monat alten Kultur von Trichophyton gypseum in der Menge eines halben Röhrchens.

20./VI. Subkutaner Abszeß an der Impfstelle, im Inhalt keine Bakterien.

27./VI. Wiederholung der Impfung. Nach einigen Tagen Abszeßbildung, im Inhalt wenige Kokken.

6./VII. Impfung mit Trichophyton gypseum (1 Monat alt) und Achorion Quinckeanum (1 Monat alt) an je einer Stelle.

13./VII. An erster Impfstelle ein typisches Trichophytiebild mit Vorhandensein von Pilzen; an zweiter Impfstelle ein Ausschlag mit vielen Skutula und ebenfalls mit Vorhandensein von Pilzen.

23./VII. Beide Krankheitsstellen abgeheilt.

Meerschweinchen Nr. 101, Gewicht 520 *g*.

19./VII. Subkutane Einführung einer durch 5stündige Einwirkung von Formalin abgetöteten, 80 Tage alten Kultur von Trichophyton gypseum in der Menge eines halben Röhrchens.

27./VII. Ein trichophytieähnlicher Ausschlag an den Impfstellen.

28./VII. Pilzbefund an den Impfstellen positiv.

29./VII. Impfung mit Trichophyton cerebriforme und Trichophyton gypseum (je einen Monat alt).

4./VIII. An beiden neuen Impfstellen typische Trichophytiebilder mit positiven Pilzbefunden.

9./VIII. An der alten Impfstelle keine Pilze mehr zu finden.

18./VIII. An der Impfstelle des Trichophyton cerebriforme keine Pilze mehr vorhanden, an der des Trichophyton gypseum noch reichliches Vorhandensein von Ektothrix.

19./VIII. Gestorben.

Die Schlußfolgerung ist folgende: Auch durch Vorbehandlung mit Formalin abgeschwächter und abgetöteter Kulturen konnte keine sichere Immunität erzielt werden.

In den oben geschilderten Versuchen können wir beobachten, daß es bei der Einverleibung von Trichophytonpilzen in großen Mengen, ohne Rücksicht auf die Art des Pilzes zur Bildung von Abszessen, ähnlich wie bei Kerion Celsi, kommen kann. Ich schließe mich der Ansicht von Colcott Fox, Blaxall und Rosenbach an, daß es bei Trichophytie nur durch Einwirkung von Pilzleibern ohne Beteiligung von Eitererregern zur Abszeßbildung kommen kann. Dagegen trat sehr selten Eiterung bei Einverleibung geringer Mengen abgetöteter Pilze ein, wenn auch im allgemeinen eine starke Infiltration dadurch erzeugt wurde.

Nach Plaut ist das seltene Auftreten von Eiterbildung bei subkutaner Injektion lebender Pilze hauptsächlich darin

zu suchen, daß die lebenden Pilze viel langsamer resorbiert werden, als die schon abgetöteten.

Experiment V.

Jetzt erweiterte ich meine Versuche dahin, daß ich zur Immunisierung noch feiner zerkleinerte oder vollständig aufgelöste Pilzleiber verwendete. Zuerst wurden verschiedene Pilzkulturen (2 bis 3 Monate alt) von Maltose-Bouillon oder Maltose-Agar im Vakuum von 56° C gebracht und dadurch die Pilzmasse getrocknet und sterilisiert. Hierauf wurde die Pilzmasse im Achatmörser zu feinem Pulver zerrieben und das Pulver in verdünntem Glyzerin (Glyzerin 2·0, Aqua destill. 1·0) im Verhältnis von 1 : 250 aufgeschwemmt. Diese Emulsion kam zur Anwendung.

Meerschweinchen Nr. 78, Gewicht 520 *g*.

26./II. Subkutane Injektion von 0·5 *ccm* Emulsion aus einer Favuskultur.

3./III. Dito 1·0 *ccm*.

13./III. Impfung mit Favuspilzen (37 Tage alt).

18./III. Beginn von Schuppung, Rötung. Pilze in den Epithelien.

20./III. Massenhaft Pilze in den Epithelien.

24./III. Schuppender Ausschlag, jedoch ohne starke Infiltration. Anlegung einer Kultur von Pilzen der Läsion. (Nach einiger Zeit Wachstum einiger Kolonien von Achorion Schönleinii.)

28./III. Bis jetzt keine Skutulabildung auf dem Herde. Nach Abschuppung keine Pilze mehr vorhanden.

2./IV. Restitutio ad integrum.

Meerschweinchen Nr. 79, Gewicht 545 *g*.

26./II. Subkutane Injektion von 0·5 *ccm* Emulsion aus dem Stamm Kluge.

3./III. Desgleichen 0·6 *ccm*.

13./III. Impfung mit Stamm Kluge (10 Tage alt).

18./III. Impfstelle ziemlich stark gerötet und infiltriert. Involvierte Form der Pilze in den Epithelien.

20./III. Ein ziemlich typischer, trichophytieähnlicher Ausschlag.

24./III. Ausschlag etwas zurückgegangen.

2./IV. Wieder normal.

Meerschweinchen Nr. 82, Gewicht 530 *g*.

18./III. Subkutane Injektion von 0·5 *ccm* Emulsion aus Trichophyton gypseum.

21./III. Wiederholung 0·5 *ccm*.

24., 27. und 31./III. Je 1·0 *ccm* derselben Emulsion subkutan injiziert. Bis dahin noch keine Eiterbildung.

11./IV. Impfung mit Trichophyton gypseum (1 Monat alt).

17./IV. Typischer Ausschlag mit Vorhandensein von Ektothrix um die Haarwurzeln.



25./IV. Herd stark infiltriert.

6./V. Restitutio ad integrum.

Meerschweinchen Nr. 84, Gewicht 515 *g*.

22./III. Subkutane Injektion von 1·0 *ccm* Emulsion aus Favuspilzen.

25. und 28./III. Je 1 *ccm* derselben Emulsion subkutan injiziert.

8./IV. Impfung mit Favuspilzen (55 Tage alt).

15./IV. Auftreten eines schuppenden, trichophytischen Ausschlages. Vorhandensein von Pilzen in den Epithelien und um die Haarwurzeln.

22./IV. Herd noch schuppend, aber keine Pilze mehr zu finden.

29./V. Herd geheilt.

Meerschweinchen Nr. 88, Gewicht 490 *g*.

24./III. Subkutane Injektion von 0·5 Emulsion aus Favuspilzen.

27./III. Dito.

8./IV. Impfung mit Favuspilzen.

15./IV. Typische Skutulabildung auf einem schuppenden, geröteten Ausschlag. Pilzbefund positiv.

22./IV. Ausschlag noch schuppend, Ablösung der Skutula. Keine Pilze mehr.

30./IV. Herd verheilt.

Meerschweinchen Nr. 85, Gewicht 525 *g*.

22., 25., 28. und 31./III. Je 1·0 *ccm* Emulsion aus Stamm Kluge subkutan injiziert.

11./IV. Impfung mit dem Stamm Kluge (34 Tage alt).

18./IV. Schuppender geröteter Ausschlag an der Impfstelle. Involutionsform der Pilze in den Epithelien.

23./IV. Wenige Ektothrix in den Epithelien erst heute nachgewiesen.

27./IV. Ziemlich starke Infiltration der Läsion. Vermehrung der Ektothrix.

4./V. Ektothrix noch vorhanden.

10./V. Beginn der Abstoßung der Schuppen.

14./V. Herd geheilt.

Meerschweinchen Nr. 76, Gewicht 560 *g*.

22., 25./II., 2. und 6./III. Subkutane Injektion von je 1·0 *ccm* Emulsion aus Stamm Kluge.

11./III. Impfung mit Stamm Kluge.

18./III. Typisches Krankheitsbild mit starker Infiltration. Pilze massenhaft vorhanden.

2./IV. Läsion ausgeheilt.

Meerschweinchen Nr. 77, Gewicht 510 *g*.

6., 10., 13. und 17./III. Subkutane Injektion von 1·0 *ccm* von Trichophyton gypseum-Lösung.



28./III. Impfung mit Trichophyton gypseum (25 Tage alt).

4./IV. Typisches Trichophytiebild. Mikroskopisch Ekto- und Endothrix nachweisbar.

10./IV. Zurückgehen der Erkrankung, Läsionsfläche blutend und nässend.

18./IV. Krankheitsstelle noch etwas schuppend, sonst aber fast geheilt.

Meerschweinchen Nr. 102, Gewicht 400 *g*.

1., 6., 9., 14. und 19./VIII. Je 1·0 *ccm* der Trichophyton gypseum-Lösung subkutan injiziert.

22./VIII. Impfung mit Trichophyton gypseum.

29./VIII. Typischer Krankheitsherd. Mikroskopisch Pilze nachweisbar.

10./IX. Pilze noch vorhanden.

21./IX. Herd ausgeheilt.

Es scheint, daß die Behandlung mit Pilzpulver in kleinen Dosen zuweilen im gleichen Grade wie in den vorigen Versuchen das Wachstum einer Pilzart zu behindern, d. h. eine abortive Immunität zu erzeugen vermag.

Bei Nr. 79 verlief die Krankheit abortiv, bei Nr. 85 verspätete sich der Ausbruch des Prozesses; auch nahm das Krankheitsbild bei Nr. 78 und 84 abortive Formen an, bei welchen die typischen Skutula infolge des Einflusses der aktiven Immunität sich gar nicht entwickelten, während bei Nr. 86, welche nur mit der kleinen Menge von 1·0 *ccm* im ganzen behandelt war, sich eine Gruppe von Skutula bildete. (Die letztere Tatsache ist von praktischer Bedeutung, wie des näheren später ausgeführt wird.)

Schließlich wurde ein Röhrchen Pilzkultur (einige Monate alt) nach dem Abtöten durch Hitze (24 Stunden lang in 56° C) in 10 *ccm* eines 10%igen Dünndarmschleimwassers mit Pankreatin (0·8%) gemischt, im Brutofen bei 37° C 7 Tage lang stehen gelassen und nach Auflösung der Pilzmasse filtriert. Es wurde dabei der Dünndarmschleim vom Schwein verwendet und etwas Toluol zugesetzt, um die Lösung vor Fäulnis zu schützen.

Diese Vorbehandlung ergab jedoch nicht nur keine Veränderung des Krankheitsbildes, sondern auch keine Abkürzung des Krankheitsverlaufes oder Verspätung des Ausbruches.

Es geht also aus diesen Versuchen hervor, daß alle die angewandten Methoden nicht imstande waren, eine sichere aktive Immunisierung der Tiere gegen die Dermatomyzeten zu erzielen. Zuweilen kommt es zu einem abortiven und milderen Verlauf der Krankheitserscheinungen bei vorbehandelten Tieren. Ein wirklicher Impfschutz tritt jedoch nicht ein.



Beziehung der Immunität zur Skutulabildung bei Favus.

In den obigen Experimenten habe ich beobachtet, daß die Immunität bei Favus einen großen Einfluß auf die Skutulabildung hat.

Abgesehen von den kulturellen Unterschieden zwischen Favus und Trichophytie, auf welche Sabouraud hingewiesen hat, ist die Skutulabildung das einzige Symptom, welches eine sichere Differentialdiagnose zwischen Favus und Trichophytie ermöglicht.

Die Skutulabildung ist aber beim Favus des Menschen keine konstante Erscheinung und fehlt tatsächlich beim Favus der unbehaarten Haut, was Veranlassung zu einer klinischen Trennung des Favus vulgaris (der behaarten Haut) und Favus herpeticus (der unbehaarten Haut) gab.

Die Aufstellung zweier klinisch selbständiger Krankheitsbilder wurde auch zum Beweise einer Pluralität des Menschenfavuspilzes herangezogen (Quincke, Unna, Bodin usw.)

Aber auch den Anhängern der Identitätslehre gab diese Tatsache eine gewichtige Stütze dafür, daß dieselbe Pilzart verschiedene Krankheitsbilder hervorrufen kann (Hebra, Bodin, T. Fox).

Köbner hielt die vesikulöse Form für ein Vorstadium der skutulabildenden.

Pick stellte endgültig fest, daß der Unterschied in den klinischen Erscheinungen des Favus durch die lokalen anatomischen Eigenschaften der Haut bedingt ist und hauptsächlich von der Tiefe des Eindringens des Pilzes in die Haut abhängt.

Mibelli bringt die Entwicklung der vesikulösen Form des Favus in Zusammenhang mit schon bestehenden Hautentzündungen (Ekzem, Seborrhoe), welche vor Skutulabildung schützen sollen, oder er macht für die Bläschenbildung eine besondere Disposition des befallenen Individuums verantwortlich.

Biro dagegen zog aus seinen Versuchen den Schluß, daß die vesikulöse Form des Favus eine abortive sei und erklärte das Auftreten derselben durch besondere Widerstandsfähigkeit des Organismus, charakterisiert durch starke (herpetiforme) Entzündung, welche bei mangelnder Resistenz nicht zustande kommen kann.

Nach Bukowsky steht die Skutulabildung im umgekehrten Verhältnisse zu den jeweiligen entzündlichen Erscheinungen. Auch der letztere Autor ist der Ansicht, daß die vesikulöse Form eine abortive ist und sieht einen Beweis für diese Ansicht in dem spärlicheren Vorhandensein des Pilzes im



Bläscheninhalt, in der geringen Tendenz desselben zum Wachstum und in seiner geringeren Infektiosität.

Die meist schnelle Abheilung des Favus herpeticus, wie sie von Mibelli, Unna, Bukowsky beschrieben wurde, stimmt mit der Annahme einer abortiven Form des Menschenfavus gut überein.

Die Differentialdiagnose zwischen Favus herpeticus und der Trichophytie wird sichergestellt durch den Skutulabefund an der behaarten Kopfhaut, die wachsartigen Kulturrasen und Skutulabildung im Tierversuche. Nach Unna ist die langsame Vergrößerung und die langsame Vermehrung der Bläschen nur für Favus und nicht für Trichophytie charakteristisch.

Einen ähnlich abortiven Verlauf, wie die vesikulöse Form der unbehaarten Haut, zeigt die nur schuppende, nicht skutulabildende Form an der behaarten Haut (Favus squamosus) bei Mensch und Tier, welche von großem differentialdiagnostischem Interesse ist und leicht eine Verwechslung mit Trichophytie verursachen kann.

Ich möchte das Resultat meiner Versuche hier im Auszug anführen:

Der Menschen- und Mäusefavus entwickelt sich auf Tieren folgendermaßen: Wird Menschenfavus auf Meerschweinchen überimpft, so tritt zuerst 5 bis 7 Tage nach der Impfung eine geringe Schuppung ein, 7 bis 10 Tage nach derselben typische Skutulabildung, die Skutula lösen sich wieder im Verlaufe von 5 bis 10 Tagen ab und es bleiben schuppende, trichophytieähnliche Effloreszenzen zurück, welche mit Restitutio ad integrum abheilen.

Etwas anders gestaltet sich das Bild des Mäusefavus auf Meerschweinchen: Die Entwicklung der Skutula erfolgt schon 4 bis 6 Tage nach der Impfung, dieselben vergrößern und vermehren sich schnell, konfluieren und werden im Verlaufe von 5 bis 10 Tagen durch Kratzen des Tieres abgestoßen; hierbei bilden sich teils Erosionen, teils Geschwüre, welche bald heilen.

Nach Tomasczewski kommen die Skutula bei Menschenfavus auf Meerschweinchen erst zwei bis drei Wochen nach der Impfung zum Vorschein, bei Mäusefavus schon 6 bis 7 Tage nach der Impfung.

Nach dem Ablösen der Skutula bleibt eine schuppende, umschriebene Effloreszenz zurück in der Pilze noch vorhanden sind.

Diese schuppenden, umschriebenen Effloreszenzen können bei Favus sowie bei durch den Favus oder andere Dermatomyzeten (bes. Trichophyton) erzeugter Immunität ohne vorherige Skutulabildung sich entwickeln, welche Immunität die



Skutulabildung vor dem Beginn ihrer Entwicklung hemmt und die schuppenden Effloreszenzen einer raschen Abheilung zuführt.

Ich möchte diese Form für eine rudimentäre Entwicklungsform des Favus halten, wie sie manchmal auch beim Menschen beobachtet wird.

Der Einfluß der Immunität auf den Verlauf der Skutulabildung kommt auf dreierlei Art zutage:

Ist die Immunität eine vollständige, so bleibt die Infektion aus; ist dieselbe eine ziemlich starke, ohne vollständig die Infektion verhindern zu können, so wird der Verlauf des Favus abgekürzt und in den Erscheinungen insofern eine Änderung geschaffen, als es nur zur Bildung von schuppenden, keine Skutula aufweisenden Effloreszenzen kommt.

Diejenige Form, bei welcher es infolge entzündlicher Reaktion nicht zu Skutulabildung (ähnlich wie bei Favus herpeticus) kommt, möchte ich als einen abortiv verlaufenden Favus der behaarten Kopfhaut bezeichnen.

Ist die Immunität eine schwache, so kann die Infektion und auch die Skutulabildung nicht verhindert werden und der Verlauf des Favus wird ein normaler.

Ich lasse die Protokolle meiner Versuche im Auszuge folgen:

Experiment VI.

(Über den normalen Verlauf des Menschenfavus.)

Meerschweinchen Nr. 49, Gewicht 480 *g*.

7./I. Impfung mit Favuskultur ($1^1/_2$ Monate alt) an zwei Stellen.

15./I. Einige erbsengroße, schuppende Effloreszenzen an beiden Stellen, leicht gerötet. Massenhaft Pilze.

17./I. Bildung von stecknadelkopfgroßen Skutula an den schuppenden Ausschlägen.

20./I. Vergrößerung der Skutula.

23./I. Skutula teils abgelöst, teils noch vorhanden. Der Herd oberflächlich ziemlich gerötet.

26./I. Skutula schon vollständig abgelöst, es bleiben nur noch wenig schuppende, etwas pigmentierte, scharf begrenzte Infiltrate zurück. Pilze noch spärlich nachweisbar.

28./I. Keine Pilze mehr vorhanden, die Krankheitsprozesse vollständig geheilt.

Meerschweinchen Nr. 50, Gewicht 410 *g*.

7./I. Impfung mit Favuskultur an einer Stelle. Der Krankheitsverlauf ist fast der gleiche wie bei Nr. 49.

31./I. Ganz geheilt.



Meerschweinchen Nr. 54, Gewicht 520 *g*.

7./I. Impfung mit Favuskultur an einer Stelle. Der weitere Verlauf ist ähnlich wie bei Nr. 49.

21./II. Ganz kahl geworden, geheilt.

Meerschweinchen Nr. 94, Gewicht 475 *g*.

13./V. Impfung mit einer 12 Monate alten Favuskultur an zwei Stellen.

18./V. Neigung zur Schuppung neben der Reibwunde.

20./I. Beginnende Skutula zu erkennen. Massenhaft Pilze.

22./I. Skutula typischer aussehend. Impfstelle etwas gerötet und infiltriert.

24./I. Skutula fast abgelöst, pityriasisähnliches Aussehen der Impfstellen. Pilze reichlich vorhanden.

29./I. Fast geheilt.

Squamöse oder abortive Form des Menschenfavus.

Meerschweinchen Nr. 78 (siehe Experiment V).
Meerschweinchen Nr. 84 „ „ „
Meerschweinchen Nr. 86 „ „ „
Meerschweinchen Nr. 89 (normales Tier als Kontrolle), Gew. 425 *g*.

8./IV. Impfung einer Stelle mit Favuskultur vom Stamme Sabourauds (35 Tage alt) und einer anderen Stelle mit einer Favuskultur von einem Patienten (Benner), der an pityriasiformem Favus gelitten hat.

15./IV. Typische Skutulabildung an der ersten Stelle auf einer schuppenden, geröteten Effloreszenz. An der zweiten Stelle keine Skutulabildung, nur ein umschriebener, schuppender Ausschlag mit geringer Infiltration und Rötung. Massenhaft Pilze an beiden Stellen.

20./IV. Abstoßung der Skutula an der ersten Stelle. Beide Stellen noch schuppend. Pilzbefund an beiden Stellen positiv.

22./IV. Schuppung schwächer geworden, Pilze noch vorhanden.

24./IV. Keine Pilze mehr nachweisbar.

30./IV. Abgeheilt.

Aus diesem Versuche ersehen wir, daß die vom rudimentären Stadium des Menschenfavus entstammende Pilzart bei der Impfung auf das Tier auch keine Skutula erzeugt.

Meerschweinchen Nr. 93 (siehe Experiment II).

Meerschw. Nr. 88, Gewicht 495 *g*. (Normales Tier als Kontrolle.)

24./IV. Impfung mit Favuskultur (drei Wochen alt).

29./IV. Beginn des schuppenden Ausschlages.

1./V. Bildung stecknadelkopfgroßer Skutula. Pilze massenhaft vorhanden.

4./V. Skutula und Schuppung etwas vermehrt und vergrößert.



8./V. Die Skutula abgelöst; es bleibt ein scheibenförmiger Herd zurück. Pilze noch nachweisbar.

13./V. Der Herd noch schuppend, keine Pilze mehr vorhanden.

19./V. Abgeheilt.

Aus den obigen Versuchen ersehen wir, daß es infolge des Vorhandenseins einer Immunität (bei Nr. 78, 84 und 93) zu keiner Skutulabildung kommt und bei Vorhandensein einer abgeschwächten Immunität (Nr. 86) der normale Verlauf abgekürzt wird, während die Krankheitsbilder bei den Kontrolltieren (Nr. 88 und 89) ganz normal verlaufen.

Normaler Verlauf des Mäusefavus.

Meerschweinchen Nr. 67, Gewicht 530 *g*.

3./II. Impfung mit Mäusefavuskultur (2 Wochen alt) an zwei Stellen.

8./II. Skutulabildung, stark gerötet und infiltriert. Massenhaft gruppierte Pilze.

10./II. Stärkere Infiltration der Impfstellen und Vorhandensein von Skutula, die wie gelbliche Borken aussehen.

13./II. Abstoßung der Skutula durch Kratzen; es bleiben hie und da Geschwüre oder Erosionen zurück.

15./II. Beide Stellen eintrocknend und mit Borken oder Schuppen bedeckt.

20./II. Beide Herde noch stark schuppend und ziemlich stark infiltriert. Mikroskopisch Pilze noch nachweisbar.

5./III. Herde noch schuppend, keine Pilze mehr vorhanden.

21./III. Ganz abgeheilt.

Meerschweinchen Nr. 69, Gewicht 445 *g*.

8./II. Impfung mit Mäusefavuskultur. Der weitere Verlauf wie Nr. 67.

2./III. Fast geheilt.

Meerschweinchen Nr. 81, Gewicht 550 *g*.

7./III. Impfung mit Mäusefavuskultur (1 Monat alt) an zwei Stellen.

12./III. Impfstellen gerötet, schuppend und infiltriert, teilweise Skutulabildung.

19./III. Ausschlag und Skutula vergrößert.

18./III. Skutula schon abgestoßen, Geschwüre und schuppende Exantheme zurückgeblieben. Pilze noch vorhanden.

21./III. Schuppung meistenteils geschwunden, noch infiltriert. An einer Stelle keine Pilze mehr.

25./III. An der anderen Stelle keine Pilze mehr, beide Stellen noch etwas schuppend.

10./IV. Noch geringe Schuppung, sonst aber fast geheilt.

Meerschweinchen Nr. 87, Gewicht 420 *g*.

26./V. Impfung mit Mäusefavuskultur (50 Tage alt).

30./V. Bildung vieler stecknadelkopfgroßer Skutula an der Impfstelle.



2./VI. Krankheitsherde stark infiltriert und gerötet, Skutula konfluierend. Pilze in den Epithelien und um die Haare nachweisbar.

5./VI. Der Krankheitsherd wie ein Geschwür aussehend.

8./VI. Impffläche vertrocknet, stark schuppend. Noch wenige Pilze vorhanden.

14./VI. Kahlwerden der Krankheitsstelle, fast geheilt.

Aus den oben angeführten Versuchen sieht man, daß die Skutulabildung bei Mäusefavus augenscheinlich 2 bis 5 Tage früher als bei Menschenfavus beginnt, viel intensiver als bei der letzteren Art ist und daß in der Regel nach Abstoßung der Skutula ein Geschwür zurückbleibt, was darauf schließen läßt, daß die Entzündung bei Mäusefavus stärker und tiefer ist als beim Menschenfavus.

Squamöse oder abortive Form des Mäusefavus.

Meerschweinchen Nr. 29, Gewicht 535 *g*.

6./XII. 1910. Impfung mit Stamm Kluge (20 Tage alt).

13./XII. Infektion positiv angegangen.

27./XII. Ganz geheilt.

15./I. 1911. Neuimpfung mit demselben Stamm. (Resultat negativ.)

3./II. Neuimpfung mit Mäusefavuskultur.

8./II. Impfstelle stark gerötet und infiltriert, schuppend. Wenige Pilze gefunden.

10./II. In den Epithelien reichlich Pilze, keine Skutula. Trichophytieähnliches Aussehen des Herdes.

16./II. Geheilt.

Meerschweinchen Nr. 13, Gewicht 465 *g*.

25./XI. 1910. Impfung mit Trich. niv. rad. (2 Wochen alt.)

2./XII. Infektion positiv angegangen.

27./XII. Geheilt.

7./I. 1911. Neuimpfung mit Trich. gyps. (Resultat negativ.)

3./II. Neuimpfung mit Achorion Quinckeanum.

8./II. Impfstelle schuppend, stark gerötet und ziemlich infiltriert.

10./II. Bildung eines an Trichophytie erinnernden Ausschlages, reichlich Pilze in den Epithelien.

17./II. Geheilt, bis jest keine Skutula gebildet.

Meerschweinchen Nr. 20, Gewicht 420 *g*.

25./XI. 1910. Impfung mit Trich. gyps. (2 Wochen alt.)

2./XII. Infektion positiv angegangen.

22./XII. Geheilt.

7./I. 1911. Neuimpfung mit Trich. niv. radians (Resultat negativ).

3./II. Neuimpfung mit Mäusefavuskultur.

8./II. Impfstelle schuppend, gerötet und infiltriert. Pilze in den Epithelien vorhanden.



10./II. Der Zustand des Krankheitsherdes schlimmer geworden, reichliche Pilze in den Epithelien und um die Haare.

16./II. Geheilt. Bis zur Heilung keine Skutulabildung.

Meerschweinchen Nr. 35, Gewicht 560 *g*.

12./XII. Impfung mit Trich. cerebriforme (3 Wochen alt).

19./XII. Infektion positiv angegangen.

14./I. Geheilt.

15./I. Neuimpfung mit Trich. niv. rad. (Resultat: die abort. Form.)

16./III. Wiederimpfung mit Trich. cerebrif. (Ergebnis negativ.)

21./VI. Neuimpfung mit Mäusefavuskultur (650 Tage alt).

27./VI. Gelbliche Skutula auf einem schuppenden Ausschlage. Pilze in den Epithelien und außerdem in den Skutulas massenhaft vorhanden.

29./VI. Skutula konfluierend.

30./VI. Gestorben.

Meerschweinchen Nr. 84, Gewicht 515 *g*.

22./III. Subkutane Injektion von 1·0 *ccm* Emulsion aus Favuspilzen (bis zum 28./III. in Menge von 3 *ccm*).

8./IV. Impfung mit Favuspilzen. (Ergebnis: abortive Form).

2./VI. Impfung mit Achorion Quinckeanum (50 Tage alt).

27./VI. Impffläche stark gerötet, infiltriert und schuppend, trichophytieähnliches Aussehen. Pilze in den Epithelien und um die Haare reichlich vorhanden.

30./VI. Derselbe Befund, Pilze noch vorhanden.

1./VII. Derselbe Befund.

5./VII. Derselbe Befund, aber keine Pilze mehr.

7./VII. Geheilt.

Meerschweinchen-Junges Nr. 6, 43 Tage alt.

(Hereditäre Immunität gegen Tr. acum.)

21./III. Impfung mit Mäusefavuskultur (50 Tage alt).

27./VI. Skutulabildung auf einem schuppenden Ausschlag. Massenhaft Pilze in den Epithelien.

29./VI. Skutula konfluierend.

1./VII. Skutula und Pilze noch vorhanden.

3./VII. Skutula abgelöst, Krankheitsherd teils stark schuppend, teils oberflächlich ulzeriert.

11./VII. Geheilt.

Kaninchen Nr. 1, Gewicht 2535 *g*.

26./II. Subkutane Injektion von Emulsion aus Pilzleiberpulver von Trichophyton gypseum (bis zum 3./III. im ganzen 2·0 *ccm*).

13./III. Impfung mit Trich. gyps. (37 Tage alt) an zwei Stellen.

18./III. Impfung positiv angegangen. Impfstelle gerötet, infiltriert und wenig schuppend. Massenhafte Pilze in den Epithelien und um die Haare.



20./III. Infektion deutlicher erkennbar geworden.

27./IV. Geheilt.

6./VII. Impfung mit Mäusefavus (1 Monat alt) und mit Trichophyton gypseum (1 Monat alt).

11./VII. Beide Impfstellen infiltriert und schuppend.

13./VII. An der Impfstelle des Mäusefavus keine Skutulabildung, nur starke Schuppung und reichliches Vorhandensein von Pilzen. An der anderen Stelle sehr starke Schuppung. Pilze nachweisbar.

27./VII. Die erste Stelle wenig, die zweite stark schuppend, keine Pilze mehr.

5./VIII. Alles geheilt, zum Teil schon Haare gewachsen.

6./IX. Impfung mit Trich. gyps. (Resultat: abortive Form.)

20./IX. Neuimpfung mit Mäusefavus.

25./IX. Auf der wenig infiltrierten Impfstelle haben sich viele Skutula entwickelt.

28./IX. Infiltration verstärkt, Skutula konfluierend, massenhaft Pilze.

2./X. Derselbe Befund.

10./X. Skutula sehr groß geworden.

12./X. Gestorben.

Kaninchen Nr. 3, Gewicht 3250 *g*.

27./VII. Impfung mit Trichophyton gypseum (50 Tage alt) an drei Stellen.

8./VIII. Infektion an allen Stellen angegangen.

31./VIII. Überall abgeheilt, Körpergewicht 2770 *g*.

6./IX. Neuimpfung mit Trich. gyps. (Ergebnis: abortive Form).

13./X. Impfung mit Trichophyton gypseum und mit Mäusefavus (1 Monat alt). Körpergewicht 2560 *g*.

20./X. Die Impfstelle des Trich. gyps. wenig gerötet und schuppend, wenig Pilze in den Epithelien; die Impfstelle des Mäusefavus scharf begrenzt, stark infiltriert und schuppend, reichliche Pilze in den Epithelien.

23./X. Erste Impfstelle noch wenig schuppend, keine Pilze mehr.

26./X. Zweite Impfstelle noch stark schuppend und gerötet, Pilze noch nachweisbar.

3./XI. Alles abgeheilt.

Meerschweinchen Nr. 17, Gewicht 490 *g*.

25./XI. 10. Impfung mit Trichophyton gypseum (2 Wochen alt) an zwei Stellen.

2./XII. Infektion positiv angegangen.

24./XII. Geheilt.

7./I. 1911. Neuimpfung mit Stamm Kluge. (Resultat negativ.)

8./II. Neuimpfung mit Trich. niv. rad. (Resultat negativ.)

11./III. Neuimpfung mit Trich. gyps. (Resultat negativ.)

30./VIII. Neuimpfung mit Trich. gyps. (Resultat negativ.)



18./X. Impfung mit Trich. gypseum (1 Monat alt) und Achorion Quinckeanum (1 Monat alt).

19./X. Erste Impfstelle deutlich infiltriert, teils schuppend, teils erodiert. Pilze sehr reichlich in den Epithelien und um die Haare vorhanden. An der zweiten Impfstelle 3 Skutula auf einer schuppenden Effloreszenz gebildet.

22./X. An einer Stelle Skutula schon abgelöst, nur noch etwas schuppend.

23./X. Beide Herde schon zurückgegangen.

Meerschweinchen Nr. 95, 100 und 107 sind auch passende Beispiele für den Einfluß der Immunität auf die Skutulabildung und ist Näheres im Abschnitt über „Immunität" angeführt.

Die Skutulabildung und der Verlauf der Krankheit bei Meerschweinchen Nr. 29, 18, 20 und 84 zeigt die abortive Form des Favus, durch starke Immunität bedingt, während bei Meerschweinchen Nr. 35, Junges Nr. 6 und 7, Meerschweinchen Nr. 17, 25, 100, 107, Kaninchen Nr. 8 fast der gewöhnliche normale Verlauf stattfand; denn es bestand zur Zeit nur eine ganz schwache Immunität.

Im normalen Verlauf des Mäusefavus bei immunisierten Tieren bildet sich immer eine infiltrierte gerötete Basis der Effloreszenzen, doch kommt es sehr selten zu einer Geschwürsbildung, obgleich Skutulabildung auftritt. Der Verlauf ist ein rascher. Bei nicht immunisierten Tieren tritt schnell Geschwürsbildung ein.

Aus den Versuchen geht weiter hervor, daß bei Mäusefavus die Skutulabildung eine viel stärkere als bei Menschenfavus ist, denn selbst bei abortiv verlaufenden Formen kann man Andeutung davon im Tierexperiment sehen.

Quincke, Waudel, Plaut, Bloch hielten den auf der unbehaarten Haut skutulabildenden Favus als von Mäusefavuspilzen herstammend, während der Menschenfavus die herpetische Form erzeugen soll.

Nunmehr folgt die Beschreibung einiger Fälle der squamösen Form des Kopffavus bei Menschen, bei denen nie Skutula vorhanden waren, die klinische Diagnose Schwierigkeiten bereiten konnte und nur durch den Pilznachweis die Favusnatur der Erkrankung sichergestellt wurde. (Schramek demonstrierte in Wien einen Fall von Favus ohne Skutulabildung.)

Fall I.

1./II. 1911. S. K., 8jähriger Knabe aus Rußland. Die Kopfflechte angeblich seit vier Jahren bestehend.

Objektiv kann man mehrere schuppende, ziemlich scharf von normaler Haut begrenzte Ausschläge, welche wie ein Ekzema seborrhoicum aussehen, auf geröteter Basis sehen. Auch finden sich noch andere kleine schuppende, scharf umschriebene Effloreszenzen auf der Kopfhaut. An einigen Stellen sind, nach Rückgang des Prozesses, die Herde vernarbt



und es sind Haarreste bündelweise auf den dicken Narben zu sehen. Keine Skutula. Bei der mikroskopischen Untersuchung wurden Pilze (Hyphen und Konidien) mit den typischen Formen in den inneren Haarwurzelscheiden und in der Haarsubstanz nachgewiesen.

In der Kultur, die von den Haaren angelegt wurde, sind teils Staphylokokken, teils Pilze, welche sich bei der Reinkultur als Menschenfavus feststellen ließen, gewachsen.

Fall II.

11./VII. 1911. M. H., 6 Jahre alter Knabe aus Rußland, leidet angeblich schon seit 4 Jahren an der Kopfflechte.

Man sieht viel gehäufte Borken von eingetrocknetem Sekret auf den Haarfollikeln um die Haare, welche infolge narbiger Veränderung der Haut etwas in der Okzipital- und den Parietalgegenden spärlich geworden sind. An den Krankheitsstellen sind die Narben oberflächlich und undeutlich. Weder Skutula noch trichophytieähnliche Schuppen nachweisbar. Mikroskopisch wurden Favuspilze nachgewiesen und auch auf der angelegten Kultur sind solche charakteristisch gewachsen.

Fall III.

29./II. 1911. M. V., 11jähriges Mädchen aus Oberschlesien. Seit 5 bis 6 Monaten angeblich an der schuppenden Kopfflechte leidend, die vorher von einem Arzte mit Salbe behandelt wurde, jedoch ohne Erfolg.

Status: Auf der fast glatten Haut der Parietalgegend befindet sich eine Narbe in der Größe von ungefähr 5 *cm* Durchmesser, mit spärlichen Haaren und wenigen Schuppen bedeckt.

In der Umgebung dieser Stelle sieht man zwei 5- bis 10-pfennigstückgroße, mit weißlichen Schuppen bedeckte, scharf abgesetzte, trichophytieähnliche Effloreszenzen. An keiner Stelle Skutula. Mikroskopish sind favusähnliche Pilze (knorrige, unregelmäßige Hyphen, große Sporen) gefunden worden. In der Kultur ist später ein charakteristischer Menschenfavusrasen gewachsen.

Kutireaktion durch Trichophytin.

Neisser und Plato waren der Ansicht, daß es wegen der biologischen Ähnlichkeit der Hyphomyzeten mit den Tuberkelbazillen möglich sein müßte, nach dem Muster des Tuber-



kulins ein Trichophytin und Favin darzustellen und damit eine spezifische Reaktion bei den an Trichophytie erkrankten Individuen zu erreichen.

Sie zeigten, daß nach subkutaner Injektion eines aus Pilzkulturen hergestellten Trichophytins bei den Patienten mit tiefen Trichophytien eine allgemeine und lokale Reaktion (im kranken Herde) eintritt. Vor allem war die Allgemeinreaktion mit einer Temperatursteigerung verbunden und manchmal zeigte sich ein Rückgang der Krankheitsherde.

Dagegen konnte keine Beeinflussung der Trichophytia superficialis und des Favus durch Injektion mit Trichophytin und Favin beobachtet werden. Die Injektion des Trichophytins bewirkte natürlich bei gesunden Menschen und Tieren, aber auch bei Tuberkulösen keinerlei Reaktion.

Bei der Nachprüfung dieser Versuche konnte Truffi die Folgen subkutaner Trichophytininjektionen vollkommen bestätigen. Er beoachtete im Anschlusse an die Injektion, besonders bei Trichophytia profunda, sehr starke Allgemeinreaktionen (Temperatur bis 42·2 C, Pulsbeschleunigung, Kopfschmerzen, Schweiße). An der Injektionsstelle trat eine sich weit ausdehnende und zuweilen mit Pustelbildung einhergehende Entzündung auf. Dennoch waren die örtlichen Reaktionen an den Injektionsstellen immer stärker als an den Herden. Bei ihnen äußerte sich die Lokalreaktion in erhöhter Infiltration, Sekretion und Eiterung. Die Hautveränderungen heilten rascher als gewöhnlich aus.

Truffi glaubte jedoch, daß der Nutzen der Trichophytinbehandlung mit den starken Reaktionen zu teuer erkauft ist.

Das Trichophytin, das ihm zur Verfügung stand, wurde durch eine Temperatur von 120° C nicht zerstört. Die wirksame Substanz war in Alkohol löslich.

Die Versuche Truffis mit dem analogen Favin verliefen negativ; es erwies sich demnach sowohl für Favus, als auch für Trichophytie als nicht reaktionsfähig. Schließlich versprach er sich von den Injektionen ein weniger therapeutisches, als vielmehr ein diagnostisches Resultat.

Citron, der die Untersuchungen Neisser-Platos wieder aufnahm, konnte bei Tieren, welche vorher subkutan mit Menschen- und Mäusefavus, mit Mikrosporon und Trichophyton injiziert worden waren, selbst bei Injektion großer Dosen von den entsprechenden Trichophytinen und Favinen keine spezifische Reaktion hervorbringen. Nur in Ausnahmefällen hatte der Krankheitsprozeß eine Neigung zur beschleunigten Heilung.

Bloch und Massini suchten 1908 mit Filtraten aus alten Bouillonkulturen eine Kutireaktion nach Art der kutanen



Tuberkulinreaktion zu erreichen. Ihre Arbeit war für unser Gebiet von großer Bedeutung. Es gelang ihnen im wesentlichen Dermatomykosen von anderen Krankheiten zu differenzieren. Sie haben auf Immunitätsvorgänge hingewiesen und weiterhin zwischen morphologisch einander nicht nahestehenden Pilzstämmen bezüglich der Reaktionsfähigkeit eine Verwandtschaft konstatiert. Ihre Versuche wurden nach den von Pirquet angegebenen Regeln, mittels des Bohrers, mit Trichophytin und Favin bei Menschen ausgeführt.

Die Kutireaktion erscheint frühestens 4, meist 12 bis 28 Stunden nach der Impfung in Form von Papeln oder Erythemen, analog der Tuberkulinreaktion.

Über das zeitliche Auftreten der Kutireaktion im Verlaufe einer experimentell geimpften Trichophytie stellten sie fest, daß diese durchschnittlich am 8. Tage nach der Infektion auftrat.

Die Reaktion wurde in der Regel nur bei tiefen Trichophytien beobachtet, während sie bei oberflächlichen nur schwach ausgebildet war. Die Dauer der Reaktionsfähigkeit hielt bis zu $2^1/_2$ Jahren nach Ablauf der Krankheit bei Menschen an. Amberg untersuchte das Bestehen der Kutireaktion mit dem Blochschen Trichophytin nach der Pirquetschen Methode und wies in einem Falle eine 29 Jahre zurückliegende Trichophytieerkrankung nach. Dabei trat die Reaktion erst nach 8 Tagen ein, während sie in der Regel spätestens am 2. Tage erscheint.

Thardshimanjanz studierte die Immunität und die Immunitätsreaktion bei Meerschweinchen und kam zu dem Resultat, daß Tiere, die einmal Trichophytie durchgemacht haben, auf Endotrichophytin kutan positiv reagieren. Th. stellte sein Endotrichophytin in folgender Weise her:

Die einen Monat alte Maltosebouillonkultur des Achorion Quinckeanum wurde mit 0·5%igem Karbolwasser gewaschen und darauf unter Zusatz von Infusorienerde gut zerrieben, nachher der hierbei erhaltene feine Brei in Gaze eingewickelt und in der hydraulischen Presse ausgepreßt. Dabei hat er streng auf eine vollkommen sterile Behandlung geachtet. Zur Konservierung wurde später etwas Thymol zugesetzt.

Ich komme nun zu einer Reihe von Versuchen, die ich mit gütiger Erlaubnis der Herren Geheimrat Prof. Dr. Neisser und Prof. Dr. Bruck an Patienten vornehmen durfte.

Ein Teil der Resultate ist bereits in der Arbeit von C. Bruck und mir (D. m. W. 1911, 24) niedergelegt worden.

Als das die Reaktion erregende Mittel benutzte ich das von mir selbst hergestellte Trichophytin und Favin, deren Herstellung schon oben beschrieben worden ist. Als Kontrolle



verwendete ich immer 0·3% Karbolsäure enthaltende 4%ige Maltosebouillon. Zuerst gelang es mir nicht, mit diesen Reagenzmitteln bei Menschen, die an Trichophytie erkrankt waren, mittelst der Methode nach v. Pirquet zu denselben Resultaten wie Bloch zu kommen. Offenbar sind die Unterschiede durch die verschiedene Stärke der ihm und mir zur Verfügung stehenden Trichophytine bedingt. Hierauf habe ich nochmals mit möglichst genauer Technik mir Mühe gegeben, eine zuverlässigere Reaktion zu erzielen und aus der Literatur eine bessere Methode auszuwählen. Bei der Impfung ahmte ich die Methode nach, die Mendel, Mautoux und Moussu und P. Rönner als Intrakutanreaktion, Epstein, Escherich, Spengler und Hamburger als Stichreaktion mit Tuberkulin angewandt haben.

Nach dieser Methode sind ein bis zwei Tropfen in die obere Schicht der Kutis gleich unter der Epidermis mittels Pravazschen Spritze zu injizieren. Erst mit Hilfe dieser Methode gelangte ich zu einer positiven Reaktion. Bei der Prüfung trat die Reaktion durchschnittlich 12 Stunden nach der Injektion ein. Es zeigten sich scharf umgrenzte, rote Papeln mit rotem Hofe unter mäßigem Jucken an den Impfstellen, welche in 24 bis 36 Stunden nach der Impfung die Akme ihrer Entwicklung erreichten und sich nach einigen Tagen allmählich zurückbildeten. Die Papeln sind um so größer, je größer die Reaktionsfähigkeit der Kranken und die Menge des eingeführten Trichophytins ist. Im Minimum sind die Papeln erbsengroß, im Maximum beträgt ihr Durchmesser 3 bis 4 *cm*; das gleichzeitig um die Papeln auftretende Erythema schreitet aber manchmal noch weiter nach der Umgebung fort.

Neben den lokalen Erscheinungen an den Injektionsstellen zeigt sich als Allgemeinerscheinung besonders Fieber, das in meinen Versuchen zwischen 37·2° C und 39·8° C schwankte. Im allgemeinen trat das Maximum des Fiebers am zweiten Tage, also zirka 24 Stunden nach der Injektion ein, während es in einem Falle erst in 36 bis 40 Stunden nach der Injektion einsetzte.

Zuweilen klagten die Patienten über leichten Kopfschmerz, doch war dieser nur vorübergehend. Sonst fanden wir keine schädlichen Wirkungen.

Die Reaktion auf Trichophytin war bei 7 Patienten mit Trichophytia profunda fünfmal stark positiv und zweimal positiv. Bei 14 Fällen von Trichophytia superficialis war achtmal stark positive, zweimal positive Reaktion, dreimal nur eine Andeutung von Reaktion und in einem Falle negative Reaktion vorhanden.

Die Anwendung des Favins bei Favus in sieben Fällen ergab fünfmal eine stark positive und zweimal eine positive Reaktion.

12 unter 21 Fällen von Trichophytie, die gleichzeitig mit Favin injiziert woren waren, reagierten auf Favin 9mal positiv, einmal in Spuren und zweimal negativ.

6 Fälle von Favus reagierten auf Trichophytin in zwei Fällen positiv, in 3 Fällen nur in Spuren und in einem Falle negativ. Mäusefavin bei 3 Fällen von Favus erzeugte in einem Falle positive, in 2 Fällen spurweise Reaktion.

Patienten mit Sycosis vulgaris und normale Menschen reagierten stets negativ. Nur einmal ergab sich bei einem gesunden Menschen auf Impfung mit Trichophytin (aus Tr. cerebriforme) eine positive Reaktion (schwach); hier ließ sich anamnestisch eine vor zehn Jahren durchgemachte „Bartflechte" nachweisen. Ferner reagierte ein Lupusfall in Spuren auf Trichophytin; allerdings auch auf die Impfung mit der Kontrollsubstanz (Bouillon). Es dürfte dies wohl auf die mehrfach behauptete Empfindlichkeit der Haut Tuberkulöser auf unspezifische Reize zurückzuführen sein. (Sorgo.)

Ich selbst reagierte bei der ersten Injektion mit Trichophytin negativ. Bei nach $2^1/_2$ Monaten wiederholten Impfungen trat jedoch stark positive Reaktion ein. (Künstlich erreichte Anaphylaxie beim normalen Menschen.)

Eine Differenz zwischen der Intrakutanreaktion bei der oberflächlichen und der bei der tiefgehenden Trichophytie tritt weniger durch lokale, sondern viel auffallender durch die allgemeinen Symptome in Erscheinung. So konnte hohes Fieber in der Regel nur bei den tiefgehenden Formen beobachtet werden. Die Intrakutanreaktion gibt also, wie wir sehen, auch häufig bei oberflächlichen Formen positive Ausschläge. Ich möchte ihr daher vor der Kutanimpfung den Vorzug geben. In der Tat reagieren ja, wie die meisten Autoren beobachtet haben, oberflächliche Trichophytien kutan fast regelmäßig negativ.

Wie man sieht, verursachte Favin bei Trichophytiekranken meist positive Reaktion, dagegen Trichophytin bei Favuskranken nur Reaktion in Spuren.

Wenn auch Favin bei Trichophytiekranken positive Reaktion verursachte, so war doch die gleichzeitige Trichophytinreaktion eine so viel stärkere, daß diagnostische Zweifel nicht entstehen konnten.

Die Reaktion mit Mäusefavin verhält sich wie die mit Trichophytin: die diesbezügliche frühere Publikation Blochs wurde also bestätigt.



Trichophytin von Mikrosporon Audouinii verursachte bei Trichophytiekranken spurweise Reaktion, reagierte demnach schwächer als Favin. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Intensität der Reaktion vollkommen von der zur Bereitung des Trichophytins verwendeten Pilzart abhängig sei; denn das stark virulente Trichophytin einer bestimmten Pilzart ruft bei demselben Patienten immer eine stärkere Reaktion hervor, als das gleich alte Trichophytin einer anderen weniger virulenten Pilzart.

Die Reaktionen waren um so stärker, je älter das Trichophytin und je größer die injizierte Menge desselben war. Eine lokale Reaktion an den Krankheitsherden kam durch Trichophytininjektion nur bei Trichophytia profunda zum Vorschein; hierbei waren die Krankheitsherde zuerst gerötet, dann vereiterten die Follikel schnell (bis 3 Tage nach der Injektion). Nach dem Platzen der Pusteln entleerte sich der Eiter und die Infiltration wurde meist schnell resorbiert. Bei oberflächlichen Trichophytien und Favus wurden die Krankheitsherde anscheinend durch die Injektionen nicht beeinflußt, nur manchmal konnte man ein Abblassen der entzündlichen Rötung beobachten (s. unsere therapeut. Resultate D. m. W. 1911).

Eine perkutane Probe einer 10%igen Trichophytin- (von Trich. gypseum) und 10%igen Trichophytonpulversalbe, welche auf die Haut stark aufgerieben und 24 Stunden durch einen Verband geschützt war, verursachte keine Reaktion.

Ich habe dann weiter geprüft, ob mein Trichophytin thermostabil sei. Nachdem ein Trichophytingemisch von Trichophyton gypseum und Trichophyton cerebriforme im Wasserbade 1½ Stunden auf 56° C erhitzt worden war, wurde es gleichzeitig mit einem unerhitzten einem Trichophytiepatienten injiziert. Hierbei war die durch das erhitzte Trichophytin verursachte Reaktion nicht so stark wie die durch das unerhitzte. Der durch das erstere erzeugte kutane Entzündungsherd an der Impfstelle hatte die Form einer Papel, deren Durchmesser um die Hälfte kleiner war, als der durch unerhitztes Trichophytin erzeugten. Daraus ergibt sich, daß die Wirkung des Trichophytins unter dem Einflusse der Hitze abgeschwächt wird. Das Trichophytin muß also außer Endotoxinen auch Stoffwechselprodukte, die thermolabil sind, enthalten.

Die in derselben Weise an Tieren vorgenommenen Reaktionsexperimente (Kaninchen, Meerschweinchen) ergaben kein verwertbares Resultat, obwohl die Versuchsreihe 12 Arten Trichophytine und Favine an 60 Meerschweinchen und 5 Kaninchen umfaßte.

Es zeigten normale Tiere positive Reaktion, bei kranken fiel die Probe unregelmäßig, teils positiv, teils negativ aus, so daß ich glaube, daß man diese Fragen im Tierexperiment nicht studieren kann.

Komplementablenkungs- und Präzipitationsversuche.

Bis jetzt sind Untersuchungen über Komplementablenkung und Präzipitation bei Trichophytie und Favus nur selten ausgeführt worden. Citron gelang zuerst der Nachweis der Präzipitation bei immunisierten Tieren, nach der Methode von Aronson und Wassermann.

Matsuura und Nishiura (Japan) machten Komplementbindungsversuche mit Seren von drei Favuspatienten und wandten einen wässerigen oder alkoholischen Extrakt aus Favus-Skutula an. Die Ergebnisse der Untersuchungen waren in allen drei Fällen positiv. Die Reaktion war bei Lepra zweimal, bei Syphilis einmal unter vielen verschiedenen Kontrollen positiv. Sie fanden, daß der Skutulaextrakt für sich allein ohne Serumzusatz die Hämolyse stark hemmte, darum wurde der Extrakt in stark verdünntem Zustande benützt.

Meine Untersuchungen in dieser Richtung habe ich mit Serum von Patienten und Tieren mit Trichophytie und Favus ausgeführt.

Bei den Komplementbindungsversuchen benutzte ich ein folgendermaßen bereitetes Antigen. Eine von der Bouillon befreite 2 Monate alte Pilzkultur wurde 25 Stunden hindurch in einem Vakuum von 56° C abgetötet und getrocknet, alsdann im Achatmörser zu feinem Pulver zerrieben und hierauf das Pulver mit Karbol-NaCl-Lösung vermischt, sodann kam das Gemisch auf 4 bis 5 Stunden in den Schüttelapparat. Dann wurde es ungefähr 20 Stunden im Eisschrank stehen gelassen und schließlich zentrifugiert oder filtriert, bis der Extrakt ganz klar war. Ich stellte mir auf diese Weise klaren, gelblichen Stammextrakt her, der in 10 *ccm* 0·1 Pilzpulver enthielt.

Der Stammextrakt ist im Eisschrank aufbewahrt und zwei Wochen haltbar. Vorerst werden Extrakte von verschiedenen Pilzarten hergestellt und in Vorversuchen festgestellt, ob sie für sich allein ohne Serumzusatz die Hämolyse zu hemmen imstande sind oder nicht.

Die Resultate waren fast gleichartig bei Antigenen aller untersuchten Arten (Trich. gypseum, Trich. niveum, Trich. cerebriforme, Trich. acumin., Mikrosporon Audouinii, Achorion Schönleinii, Achorion Quinckeanum) und zwar hemmte eine Dosis von unter 1·0 *ccm* die Hämolyse nicht, während in einer Dosis von über 1·5 *ccm* die Hemmung fast regelmäßig eintrat.

Ich wählte daher zum Versuch eine Verdünnung von 1 : 10 und vermischte hievon 1·0, 0·5, 0·3, 0·2, 0·1 *ccm* mit



0·2 *ccm* inaktivierten Serums. Gleichzeitig wurden Kontrollversuche mit Normalseren angestellt.

Es ergab sich jedoch kein Unterschied in der Reaktionsfähigkeit von Normal- und Trichophitie-, bzw. Favusseren.

Ebenso erfolglos waren auch Präzipitationsversuche gegenüber den beschriebenen Pilzsuspensionen, so daß ich auf eine genaue Wiedergabe der betreffenden Versuchsprotokolle verzichte.

Zusammenfassung.

A. 1. Als notwendige Infektions- und Entwicklungsbedingungen, welche die Übertragung der Pilze auf Menschen und Tiere ermöglichen, sind eine geeignete Temperatur, eine Verletzung der Epidermis, Vorhandensein von Sekretion als Nahrung, Feuchtigkeit, leichte Sauerstoffzufuhr, Abwesenheit einer Immunität gegen diese Pilze notwendig. Eine Verletzung der Epidermis ist die wichtigste Bedingung.

Das häufigere Auftreten des Favus und der Trichophytie bei Männern als bei Frauen, bei Kindern als Erwachsenen ist durch das häufigere Zusammentreffen der oben angegebenen Bedingungen zu erklären.

2. Am meisten resistent gegen Wärmeeinflüsse und Austrocknung ist die stark virulente Pilzart des Ektothrix (Trichophyton gypseum und Trichophyton niveum). Der Favuspilz und Endothrix, welche sich oberflächlich auf der Haut ansiedeln, sind in dieser Beziehung schwächer.

3. Die Vegetation des Endothrix und Favus an den Haaren und Nägeln ist nicht durch die starke Resistenz gegen Austrocknung, sondern vielmehr durch die schwache gegen Wärmeeinfluß bedingt.

4. Ektothrix in der Trichophytongruppe, Achorion Quinckeanum (Mäusefavus) in der Achoriongruppe und Microsporon lanosum in der Mikrosporongruppe, alle gegen Temperatureinflüsse sehr resistent, befallen meist die unbehaarte Haut.

B. 1. Die individuelle Prophylaxe gegen Dermatomykosen soll im Schutz vor Epidermisverletzungen und in der raschen Heilung von Ekzemen und anderen juckenden Hautkrankheiten bestehen.

2. Im Tierexperiment gelingt das Abtöten der in die Haut eingedrungenen Pilze nur sehr schwer. Aussicht



auf Erfolg bieten nur Mittel, welche auch für die Haut sehr different sind. (Chrysarobin, Naphthol.)

3. Das Vorhandensein einer Immunität gegen Pilze ist das beste Schutzmittel.

C. 1. Beim Meerschweinchen kann durch alle Pilzarten eine Immunität nach Ablauf der experimentell erzeugten Krankheit entstehen der Art, daß das Tier nicht nur lokal, sondern auch auf der gesamten Körperoberfläche vor einer Neuinfektion mit demselben Pilzstamm oder Pilzstämmen derselben Gruppe geschützt ist.

2. Dabei ist durch eine stark virulente Pilzart eine Immunität gegen schwach virulente Pilzarten leicht zu erzielen. Die Immunität durch schwach virulente Pilzarten hervorgerufen, ist nicht stark genug, um das Angehen der Impfung mit stark virulenten Pilzarten zu verhindern.

3. Die Immunität kommt um so schneller und stärker zustande, je tiefer die Krankheitsherde sind. Die Quantität der resorbierten Pilzendotoxine ist von großer Bedeutung für die Entwicklung der Immunität.

4. Variierte schwache Pilzarten (von Trich. gypseum und Achorion Quinckeanum) können bei den mit nicht variierten stark virulenten Pilzarten immunisierten Tieren nur geringfügige Veränderungen hervorrufen. Nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität der Pilzendotoxine ist für die Immunisierung von ausschlaggebender Bedeutung.

5. Bei Kaninchen eine vollkommene Immunität gegen Pilze zu erzeugen, ist viel schwerer als bei Meerschweinchen. Es ist dazu ein viel größerer Krankheitsherd nötig.

Es besteht ein gewisser Zusammenhang zwischen Immunität und Körpergröße.

6. Bei Kaninchen entwickelt das Trichophyton gypseum ein typisches Kerion Celsi, während dasselbe bei Meerschweinchen fast nie zur Beobachtung kommt.

7. Der Verlauf der Trichophytie bei Kaninchen ist ein sehr langsamer (30 bis 40 Tage).

8. Eine erhebliche Immunität ist bei Meerschweinchen (nach Impfung mit Ektothrix) nachzuweisen.

9. Die Immunität kann vererbt werden, gleichgültig, ob die Immunität der Mutter bereits zur Zeit der Konzeption bestand oder ob sie sich erst während der Gravidität entwickelt.

10. Künstliche aktive Immunisierung mit Trichophytin, abgeschwächten und abgetöteten Pilzen gelang trotz verschiedenster Modifikation



der Technik nicht. Nur selten war ein milderer, bezw. abortiver Krankheitsverlauf bei immunisierten Tieren zu bemerken.

E. 1. Vorhandensein einer schwachen Immunität (gegen Favus oder Trichophytie) beeinflußt die Skutulabildung bei Favus der behaarten Haut. Das Krankheitsbild nimmt dabei eine schuppende, trichophytieähnliche Form an.

2. Diese Form kann man im späteren Stadium des Favus der behaarten Haut bei Menschen und Tieren beobachten.

3. Bei Infektion mit Achorion Quinckeanum entwickelt sich diese Form sehr selten, während sie bei Infektion mit Achorion Schönleinii häufiger zur Beobachtung kommt.

F. 1. Trichophytin (aus alter Bouillonkultur) ist gegen Hitze ziemlich labil.

2. Die Intrakutanreaktion mit Trichophytin ist sicherer als die Kutireaktion nach der Pirquetschen Methode; man kann intrakutan zu positiven Resultaten gelangen nicht nur bei tiefsitzenden Trichophytien, sondern auch bei oberflächlichen und bei Favus (mit Favin).

3. Nach Intrakutaninjektionen tritt bei tiefer Trichophytie Fieber (bis 39·8° C) auf im Gegensatze zur oberflächlichen Trichophytie, bei der höchstens Temperaturanstiege bis 37·2° C vorkommen.

4. Das Trichophytin erzeugt bei Trichophytiekranken um so stärkere Reaktion, je virulenter die zur Trichophytinherstellung benutzte Pilzart ist und je älter das Trichophytin ist.

5. Favusfälle geben immer, Trichophytiefälle meist positive Reaktion auf Favin aus Achorion Schönleinii.

Doch ist bei letzteren die Reaktion auf Favin schwächer, als die auf Trichophytin.

6. Favuskranke reagieren dagegen selten positiv auf Trichophytin.

7. Mäusefavus steht in dieser Beziehung der Trichophytie näher als dem Menschenfavus.

8. Die Reaktionen werden bei wiederholten Injektionen allmählich abgeschwächt.

9. Die Reaktion ist bei anderen Kranken und Normalen immer negativ.

10. Die Reaktion tritt bei immunisierten Tieren unregelmäßig, bei normalen Tieren manchmal sogar stark positiv auf. Bei cachektischen und jungen Tieren bleibt sie ausnahmslos aus.

G. Komplementablenkungs- und Präzipitationsversuche mit Seren von Menschen und Tieren gaben nur



unsichere Resultate. Als Antigen wurde dabei eine aus Pilzmasse hergestellte Emulsion angewandt.

Herrn Geheimen Medizinalrat Professor Dr. A. Neisser spreche ich für die Überlassung des Materials und Herrn Oberarzt Prof. Dr. C. Bruck für die Anregung und weitgehende liebenswürdige Unterstützung bei der Ausführung meiner Untersuchungen den herzlichsten Dank an dieser Stelle aus.

Auch ist es mir eine angenehme Pflicht, meinem Kollegen Herrn Dr. Glück, für seine liebenswürdige Hilfe bei der Korrektur meinen besten Dank auszusprechen.

Literatur.

1. Quincke. Archiv für experimentelle Pathologie. 1886. p. 62.
2. Jadassohn. Verhandlungen des I. Kongr. der Deutschen dermatologischen Gesellschaft. 1889.
3. Elsenberg. Archiv für Derm. und Syphilis. 1889. Bd. XXI.
4. Jessner. Berliner klin. Wochenschrift. 1890.
5. Pick. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. 1891. Bd. XXIII.
6. Escherich. 33. Jahrbuch für Kinderheilkunde. 1892.
7. Nieben und Unna. Monatsheft für praktische Dermatologie. 1893. VII. Jahrgang.
8. Biro. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. 1893.
9. Zinsser. Archiv f. Dermatologie u. Syphilis. 1894. Bd. XXIX.
10. Krösing. IV. Kongreß d. Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. 1894.
11. Tischoutkine. Ref. Annales de dermatol. et syphilog. 1895.
12. Sabouraud. Verhandlungen des III. internat. Kongresses der Dermatologischen Gesellschaft. 1896.
13. Mibelli. Monatsheft für prakt. Dermatologie. 1896.
14. Trachsler. Monatsheft f. prakt. Derm. 1898. Bd. XXVI. Nr. 6.
15. Doutrelepont. Deutsche med. Wochenschr. 1899. Nr. 33.
16. F. Colcott und Frank R. Blaxall. Ref. Dermatologische Zeitschrift. 1900. Bd. VII.
17. Plaut. Monatsheft f. prakt. Derm. 1900. Bd. XXXI. H. 2.
18. Bukowsky. Archiv f. Derm. u. Syph. 1900. Bd. LI.
19. Welander. Kaposische Festschrift. 1900.
20. Givan. British Journal of Dermatol. 1899. Ref. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1901. Bd LVI.
21. Kräpelin. Zentralbl. f. Nervenheilkunde u. Psychiatrie. 1901.
22. White. Ref.: Archiv f. Derm. u. Syph. 1901. Bd. LVI.
23. Pollitzer. Verhandlungen der Amerikan. derm. Assoziation. 1900. Ref.: Arch. f. Derm. und Syphilis. 1901. Bd. LVIII.
24. A. Reale. Verhandl. der italien. Gesellsch. f. Derm. u. Syph. 1900. Ref.: Dermat. Zeitschrift. 1901. Bd. VIII.



25. Ciarochi. Verhandlungen des IV. Kongr. der ital. Gesellsch. für Derm. u. Syph. Ref.: Arch. f. Derm. u. Syph. 1901. Bd. LV.

26. R. Koch. Deutsche med. Wochenschrift. 1901. Nr. 48.

27. Neisser und Plato. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1902. Bd. LX. Heft 1.

28. K. Asahi. Japanische Zeitschrift f. Dermatologie u. Urologie 1902. Bd. II.

29. Glück. VIII. Kongreß der Deutschen derm. Gesellschaft. 1903.

30. Truffi. Revue prat. de malad. cutan. et syphil. 1903. H. 10.

31. Momose und Toyama. Japanische Zeitschrift. 1904. Bd. IV.

32. Kurita. Ibidem.

33. J. Citron. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1905. Bd. IL.

34. Paulus. Dermatologische Zeitschrift. 1906. Bd. XIII.

35. Jacobi. Archiv f. Derm. u. Syphilis. 1907. Bd. LXXXIV.

36. Danlos. Ref.: Archiv f. Derm. u. Syph. 1907. Bd. LXXXVII.

37. Scholtz und Doebel. Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1908. Bd. XCII.

38. Raynard und Vérité. Ref.: Monatsheft für praktische Dermatologie. 1908. Bd. XLVI.

39. Hamburger. Wiener klinische Wochenschrift. 1908. Nr. 12.

40. Bloch. Archiv f. Derm. u. Syph. 1908. Bd. XCIII.

41. Chajes. Medizinische Klinik. 1908. 4. Jahrgang.

42. Chajes. Berliner klin. Wochenschrift. 1908. Nr. 32.

43. Glaser. Berliner klin. Wochenschrift. 1908. Nr. 23.

44. Glaser. Berliner klin. Wochenschrift. 1908. Nr. 45.

45. Truffi. Ref. Archiv f. Derm. u. Syph. 1908. Bd. XCII.

46. Zollikofer und Wenner. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. 1908. Nr. 17. Ref.: Dermat. Zeitschrift. 1909. Bd. XVI.

47. Pfeiffer und Kraus. Originalbericht über die Freie Vereinigung für Mikrobiologie im Institut für Infektionskrankheiten in Berlin. 1908. Zentralblatt für Bakteriologie (Referate). 1909. Bd. XLII.

48. Bloch und Massini. Zeitschrift für Hygiene und Infektionskrankheiten. 1909. Bd. LXVIII.

49. K. Altmann und J. H. Schultz. Zeitschrift für Immunitätsforschung und experimentelle Therapie. 1909. Bd. II. Heft 6.

50. Plaut. Handb. d. pathogenen Mikroorganismen. 1903. Bd. I.

51. Plaut. Handbuch der Hautkrankheiten von Mracek. 1909. Bd. IV. 2. Hälfte.

52. Nobl. Verhandl. d. XVI. intern. med. Kongr. 1909.

53. H. Yamada. Ibidem.

54. Huber. Medizinische Klinik. 1909. 5. Jahrg.

55. C. Bruck. Die Serodiagnose der Syphilis. 1909.

56. Sabouraud. Les Teignes. 1910.

57. Friedmann, Biedel, Kraus und Doerr. Zentralblatt für Bakteriologie, Parasitenkunde und Infektionskrankheiten. (Referate.) 1910. Band XLIX.

58. A. Thardshimanjanz. Dissertation. Basel. 1910.

59. v. Pirquet. Allergie. 1910.

60. Matsuura und Nishiura. Japanische Zeitschrift für Dermatologie und Urologie. 1910. Bd. X. Heft 6.

61. Takahashi. Ibidem.

62. Dohi, Orikoshi und Mine. Ibidem.

63. Wassermann. Deutsche med. Wochenschrift. 1902. Nr. 44.

64. C. Bruhns und A. Alexander. Dermatologische Zeitschrift. 1910. Bd. XVII. Heft 10.



65. Heller. Sitzungsbericht der Berliner dermatologischen Gesellschaft. 1910. Dermatol. Zeitschrift. 1910. Bd. XVII.
66. Tomasczewski. Ibidem.
67. Baldwin. Aus „Allergie“ nach v. Pirquet zitiert. 1910.
68. Pini. Ref. Archiv f. Derm. u. Syphilis. 1911. Bd. CVII.
69. O. v. Petersen. Archiv f. Derm. u. Syph. 1911. Bd. CVII.
70. F. Amberg. Journal of experim. medic. 1910. Ref.: Zentralblatt für Bakteriologie. 1911. Bd. XLVIII. Nr. 10 und 11.
71. Bloch. Medizinische Klinik. 1911. Nr. 16.
72. Bloch. Dermatologische Zeitschrift. 1911. Bd. XVIII. H. 5.
73. Bloch. Dermatol. Zeitschrift. 1911. Bd. XVIII. Heft 9.
74. Tomasczewski. Derm. Zeitschr. 1911. Bd. XIII. Heft 10.
75. Jadassohn. Archiv f. Derm. u. Syph. 1907. Bd. LXXXVI.
76. S. Costa u. A. Fayet. Ref. Société de Biol. Tome LXX. Nr. 13.
77. C. Bruck und F. Kusunoki. Deutsche medizinische Wochenschrift. 1911. Nr. 24.
78. Lombardo. Ref. Archiv f. Derm. u. Syph. 1911. Bd. CX.
79. Schramek. Ref. Arch. f. Derm. u. Syph. 1911. Bd. CX. p. 297.

Beitrag zu den pathologischen Veränderungen der gesunden Haut nach Schwefelwirkung.

Von

Dr. med. **W. Kopytowski,**
ordinierendem Arzte im St. Lazarus-Krankenhaus
in Warschau.

(Hiezu Taf. I.)

Der Schwefel wird bekanntlich in der Therapie der Hautkrankheiten seit langer Zeit verwendet. Die Indikationen zu seiner Anwendung sind in den vergangenen zwei Dezennien bedeutend weiter geworden, wozu in hohem Grade Unna in Hamburg beigetragen hat. Richtig angewendet gibt das Mittel in zahlreichen Krankheitsformen zweifellos gute Resultate, sei es als Antiparasitikum, sei es gegen Ekzem, als Keratoplastikum, Keratolytikum und Antiseborrhoikum. Bis jetzt besitzt aber unsere Wissenschaft keine Beschreibung der Wirkung des Schwefels auf gesunde Haut, obwohl das Mittel empirisch, wie gesagt, in zahlreichen Fällen verwendet wird. Aus diesem Grunde habe ich in einer Reihe von Fällen die Wirkung des Schwefels auf gesunde Haut studiert und möchte die Resultate der Untersuchungen niederlegen.

Als Material diente mir gesunde Skrotalhaut, welche durch 10%ige, 25%ige, 50%ige Vaselinschwefelmilchsalbe, durch reine Schwefelmilch oder mit Zusatz von 50% Reismehl gereizt wurde.



Die Salbe wurde 1—2 mal in 24 Stunden aufgeschmiert und die Haut mit Watte bedeckt; täglicher Verbandwechsel. Zur mikroskopischen Untersuchung wurden unter Novokainanästhesie Hautstückchen exzidiert, auf welche die Salbe 2, 3 bis 4 Tage lang eingewirkt hatte. Auch gepulverter Schwefel wurde in derselben Weise verwendet. Die exzidierten Hautstücke wurden je nach ihrer Größe in fixierende Lösungen gebracht oder geteilt und in zwei Lösungen getaucht. Als Fixationsmittel gebrauchte ich Alkohol, 2% Sublimatlösung, 4% Formalin, Fallsche Lösung (mit Osmiumsäure). Die Präparate wurden in Paraffin eingebettet, auf $^1/_{100}$—$^2/_{100}$ *mm* Dicke geschnitten und nach den jetzt in der Dermatologie üblichen Methoden gefärbt. Die Fälle werden in der Reihenfolge beschrieben, wie ich sie zur Untersuchung bekam. Die Präparate stammen aus dem Jahre 1910.

Fall 1. 25jähriger Mann. Die Skrotalhaut wurde mit 25%iger Schwefelmilchsalbe 3 Tage lang unter täglichem Verbandwechsel behandelt. Es wurde eine größere Hautpartie exzidiert und teils in Sublimat, teils in Alkohol fixiert.

Die Hornschicht bedeutend verdickt, stellenweise in Gestalt kleiner, dünner, meist kernloser Streifen abgeschilfert. An einigen Stellen dieser Schicht sind die Konturen der Zellen undeutlich, die Kerne stäbchenförmig. Hie und da liegen in der Hornschicht Leukozytenkerne oder kleine Körnchen braunen Pigmentes, welche kleine Inseln bilden.

Die Körnerschicht, ungleichmäßig entwickelt, besteht aus 2 bis 6 Reihen keratohyalinhaltiger Zellen. Die verschieden großen Keratohyalinklümpchen sind in den Zellen regellos gruppiert. Letztere enthalten zuweilen geschrumpfte vakuolenhaltige Kerne.

Die Stachelzellenschicht an vielen Stellen ödematös, hie und da vakuolenhaltig. Die Kerne dieser Zellen, wie gequollen, schwach oder intensiv gefärbt, enthalten 2—3 Kernkörperchen. Das Chromatin tritt als verschieden große Klümpchen auf.

Die Interzellularräume ziemlich weit, die Stachelfortsätze, welche die Zellen miteinander verbinden, deutlich ausgeprägt.

Die Zylinderzellenschicht geht unmerklich in das Stratum spinosum über, ist gleichsam verdickt. Zwischen den Zylinderzellen findet man zahlreiche lange, mit basischen Farbstoffen intensiv tingierte Spindelzellen, welche große, fast die ganze Zelle einnehmende Kerne enthalten. Die Breite dieser Zellen beträgt etwa die Hälfte der Breite der benachbarten Zellen der Zylinderschicht, ihre Länge dagegen übertrifft die Länge der Zylinderzellen um das zweifache. Diese Zellen stehen fast senkrecht oder unter einem sehr scharfen Winkel zur Hautoberfläche. Diese Zellen gehen hie und da von den Hautpapillen aus und entstehen



im verdickten Gefäßendothel, mit welchem sie mittels Fortsätze verbunden sind und hoch bis in die Epidermislage hineinragen, zuweilen sogar bis in die Hälfte der Dicke des Stratum spinosum hinein.

In der tieferen Lage des Stratum spinosum findet man eine große Menge braunen, meist interzellulär liegenden, ein feines Netz bildenden Pigmentes. Die Pigmentkörper erreichen an manchen Stellen fast die Körnerschicht; je weiter aber dieselben von der Zylinderzellenschicht entfernt sind, um so feiner und undeutlicher wird das Pigmentnetz. Zwischen den Zellen des Stratum spinosum treten zuweilen einzelne Leukozyten auf.

Die Papillarschicht: die oberen Lagen der Kutis stark ödematös. In der ganzen Kutis sieht man geringe Infiltration mit meist einkernigen Leukozyten; zuweilen sind die Infiltrate deutlich in einigen Papillen an deren Spitze; in der Mehrzahl der Papillen sind die Infiltrate sehr gering. Die fixen Bindegewebszellen zahlreich, die Kerne gequollen und intensiv gefärbt.

In den oberen Schichten der Kutis, hauptsächlich in den Papillen findet man zahlreiche, unregelmäßig geformte Pigmentzellen mit Fortsätzen. Bei der Färbung nach Pappenheim findet man hie und da kleine Plasmazellen. Die Blutgefäße und Lymphräume bedeutend erweitert. Die Arterien zumeist mit Erythrozyten gefüllt, die Venen entweder leer oder mit aus Erythrozyten und einkernigen Leukozyten bestehenden Massen gefüllt; die Lymphspalten meist leer. Infolge der Dilatation der Hautgefäße und Lymphgefäße machen die oberen Schichten der Kutis und die Papillen den Eindruck eines schwammigen Gewebes.

Die Schweißdrüsen ohne sichtbare Veränderungen. Die Hautmuskeln zahlreich, intensiv gefärbt; wo sie senkrecht zur Achse durchschnitten waren, sieht man um die stäbchenförmigen Kerne sehr weite, leere Räume. Die elastischen Fasern wie gestreckt und verdünnt. Talgdrüsen, Haare, Nerven unsichtbar.

Fall 2. Mann von 28 Jahren. Die 25%ige Schwefelvaselinsalbe wirkte auf die Haut 2 Tage lang und wurde zweimal täglich gewechselt. Die Haut war leicht gerötet. Das exzidierte Hautstückchen wurde in zwei Partien geteilt und die eine in 4%igem Formalin, die andere in Sublimat fixiert.

Die Hornschicht verdickt, stellenweise den tieferen Lagen dicht anliegend, hie und da in Gestalt von zerfaserten Streifen, an den Schnitten getrennt. Die Hornschicht ungleichmäßig gefärbt; bei doppelter Anilinfärbung nimmt sie entweder den saueren oder den basischen Farbstoff an. Die Zellkonturen sind öfter sichtbar, die Zellen meist kernlos. In dieser Schicht treten zuweilen aus Leukozytenkernen und Pigmentklümpchen bestehende Inselchen auf. An einer Stelle sieht man in einer Schnittserie den Durchschnitt einer Haarmündung; die Zellen sind fast ganz verhornt, homogen gefärbt und liegen entweder solitär oder in Gruppen zu 2, 3, 4 und mehr. Das Stratum lucidum ist nirgends zu



sehen. Die Körnerschicht besteht aus 2—5 Reihen von Zellen mit unregelmäßig verteilten Keratohyalinkörnern; die Mehrzahl dieser Zellen ist vakuolenhaltig.

Die Zellen des Stratum spinosum ödematös; viele von ihnen enthalten Vakuolen. Die Zwischenzellenräume erweitert, enthalten zuweilen einzelne Leukozyten. Die Zylinderschicht stark verdickt; an vielen Stellen sind die Zellen dieser Schicht wie gelockert und verlieren dann ihre Zylindergestalt, werden länglich, polyedrisch. Die Zellen dieser Schicht sind intensiv gefärbt; daher ist das Chromatinnetz nur angedeutet. In dieser Schicht treten, wie im ersten Fall, ziemlich viel Spindelzellen auf; dieselben sind sehr ungleichmäßig verteilt. In den tieferen Lagen des Stratum spinosum und cylindricum findet man hauptsächlich in den Interzellularräumen viel braunes staubförmiges Pigment und zahlreiche kleine Körnchen, welche mit Pyronin rosarot gefärbt werden. Die Papillarschicht und die oberen Kutisschichten ödematös, enthalten zahlreiche Pigmentzellen und einkernige Leukozyten. Das Endothel sowohl der Blut- wie der Lymphgefäße stark ödematös, enthält zahlreiche intensiv gefärbte Kerne. Die erweiterten Gefäße enthalten zahlreiche Erythrozyten, feinkörnige Massen und Leukozyten. Die Hautmuskeln ödematös; ihre stäbchenförmigen Kerne intensiv homogen gefärbt.

Die fixen Bindegewebszellen treten sehr deutlich und zahlreich auf. Die Infiltrate in der Kutis weniger ausgeprägt als in der Papillarschicht; die Kutis enthält zahlreiche ziemlich regelmäßig verstreute einkernige Leukozyten, in welchen zuweilen auch ein schmaler Protoplasmastreifen gefärbt wird. Die Schweißdrüsen erweitert, die Knäuel und Gänge ohne Inhalt. Die Haarscheiden zerfasert, die elastischen Fasern wie verdünnt. Die Umgebung der Talgdrüsen schwach infiltriert. Nerven wurden nicht gefunden.

Fall 3. Mann von 24 Jahren. Es wurde eine 10%ige Schwefelsalbe drei Tage lang verwendet. Verbandwechsel zweimal täglich. Die Haut leicht gerötet, juckt und desquamiert. Die exzidierte Hautpartie wurde in Sublimat fixiert. Die Hornschicht, von der Stachelzellenschicht ganz losgetrennt, tritt in Gestalt von verfaserten, meist kernlosen Streifen auf. Das Stratum lucidum fehlt. Die Körnerschicht wenig ausgeprägt und sehr arm an Keratohyalinkörner. Zahlreiche Zellen des Stratum spinosum vakuolenhaltig. Die Zylinderschicht verdickt, enthält einzelne Mitosen, meist in Gestalt von Knäueln; spärliche Spindelzellen wie im ersten und zweiten Fall. Zahlreiche pigmenthaltige Zellen; viel staubförmiges Pigment zwischen den Zellen. Man kann ein Vordringen der Pigmentzellen in die oberen Lagen des Stratum spinosum und papillare beobachten. Die ganze Kutis und die Papillen enthalten solitäre, meist einkernige Leukozyten. Die Blutgefäße erweitert, meist leer, das Endothel stark gequollen, die Kerne vergrößert. Zahlreiche Bindegewebszellen mit deutlich gequollenen Kernen.



Kleine Plasmazellen mit deutlich nach Pappenheim gefärbtem Protoplasma. Die Talgdrüsen besitzen zuweilen untereinander getrennte Epithelzellen; in der Umgebung der Drüsen zahlreiche einkernige Leukozyten. Dasselbe in der Nachbarschaft der Schweißdrüsen; die letzteren ohne sichtbare Veränderungen. Die Haarscheiden zerspalten, die so entstandenen Räume leer. Die Hautmuskeln ödematös mit stark gequollenen, intensiv gefärbten Kernen. Die elastischen Fasern ohne deutliche Veränderungen. Keine Haare und Nerven.

Fall 4. 19jähriger Mann wurde 4 Tage lang mit 10%iger Schwefelsalbe behandelt. Die Haut leicht gerötet und ödematös. Präparat aus Formalin und Fallscher Lösung. Die histologischen Veränderungen ähnlich wie im vorhergehenden Falle. Der Unterschied besteht in ungewöhnlicher Gruppierung der Zellen in den unteren Lagen des Stratum spinosum und cylindricum; der Übergang der einen in die andere Schicht ist gar nicht angedeutet. Die Zellen dieser Schichten haben die Gestalt sehr langer Zylinder mit senkrechten oder etwas schrägen Achsen. Eine solche Verteilung der Zellen sieht man bis in die mittleren Lagen des Stratum spinosum. Die Interzellularräume erweitert, zwischen den Zellen viel staubförmiges Pigment. Einzelne Mitosen. Zahlreiche kleine, intensiv gefärbte Spindelzellen. In der Papillarschicht und den oberen Kutisschichten zahlreiche Pigmentzellen und kleine Plasmazellen.

Fall 6. Mann von 32 Jahren, 3 Tage lang mit Schwefelmilch behandelt. Präparate aus Sublimat und Alkohol. Die Haut makroskopisch trocken, gerötet, juckt stark, leicht abschilfernd. Die Hornschicht leicht verdickt, zerfasert, stellenweise enthalten die Zellen stäbchenförmige Kerne.

Das Stratum lucidum fehlt. Die Körnerschicht ungleichmäßig entwickelt, wenig Keratohyalin; die Schicht im allgemeinen verdickt. In der Stachelzellenschicht wenig Vakuolen, vereinzelte Leukozyten. Die Zellkerne in der ganzen Schicht wie gequollen, mit schwach entwickeltem Chromatinnetz und 2—3 Kernkörperchen Weniger Pigmentzellen als in den anderen Fällen. Sehr spärliche Mitosen in der Zylinderzellenschicht, spärliche Pigmentzellen, wenig staubförmiges, interzellulares Pigment. Verstreute Infiltrate mit einkernigen Leukozyten in der Kutis und Papillarschicht. Stark erweiterte, mit Erythrozyten gefüllte Gefäße, Ödeme der Muskelfasern wie in den vorhergehenden Fällen. Das Bindegewebe auch stark ödematös, enthält zahlreiche Spalten zwischen den Spalten des Bindegewebes.

Fall 6. Mann von 34 Jahren. 4 Tage lang wurde Schwefelmilch mit Reismehl zu gleichen Teilen verwendet. Makroskopisch war die Haut leicht gerötet, juckt, schilfert ab. Fixierung der Präparate in Sublimat und Formalin. Die Hornschicht ziemlich dicht, fast kernlos, stellenweise verdickt und losgetrennt, so daß die Körnerschicht bloßliegt;



letztere ist gut entwickelt, meist verdickt. Bedeutende Zellvermehrung der Zylinderschicht, welche manchmal Mitosen enthält. Stellenweise zahlreiche Spindelzellen in den tieferen Schichten des Stratum spinosum, hie und da fehlen sie gänzlich. Zahlreiche pigmenthaltige Zellen. Die Ödeme der Haut und der Papillen geringer als in den übrigen Fällen. Die arteriellen Gefäße meist erweitert, mit roten Blutkörperchen gefüllt. Die Papillarschicht enthält zahlreiche Infiltrate mit einkernigen Leukozyten. Die Infiltrate diffus ohne spezielle Gruppierung; durchdringen die ganze Dicke der Kutis. Die Bindegewebszellen wie vergrößert, die Kerne gequollen. Die nach Pappenheim gefärbten Schnitte enthalten zahlreiche kleine Plasmazellen. Zahlreiche Haare und Talgdrüsen — unverändert. Die innere Haarscheide verdickt, zerfasert. Die Talg- und Schweißdrüsen unverändert. in der Umgebung unbedeutende Infiltrate. Geringe Ödeme der Muskeln. Die elastischen Fasern der Haut unverändert, wie gestreckt.

Fall 7. 22jähriger Mann; die Haut wurde 4 Tage lang mit 25%iger Schwefelsalbe behandelt. Danach leichte Rötung und Jucken. Ein Teil des Präparates in Sublimat, der andere in Fallscher Lösung fixiert. Die Hornschicht ziemlich kompakt, verdickt, liegt den oberen Epidermisschichten eng an; hie und da sind Zellkonturen und stäbchenförmige Kerne sichtbar. Das Stratum lucidum als schmaler, heller Streifen sichtbar. In der Körnerschicht entdeckt man weder bei Hämatoxylin noch bei Alaun-Karminfärbung Keratohyalinkörner. Durch basische Anilinfarbstoffe wird diese Schicht sehr intensiv homogen gefärbt und besteht aus 3, 4, 5 Zellreihen. Die Stachelzellenschicht ödematös, enthält zahlreiche Vakuolen und intensiv gefärbte Kerne in den Epidermiszellen. Die Zylinderschicht verdickt, ödematös; zwischen den Zellen spärliche Leukozyten; über den Papillenspitzen enthält diese Schicht zahlreiche kleine, schmale, regellos angeordnete Spindelzellen. Dieselben sind viel kleiner als in den übrigen Fällen. Spärliches staubförmiges Pigment in den Interzellularräumen. Die Papillen stark ödematös und mit einkernigen Leukozyten infiltriert. Die lymphatischen Räume erweitert; zahlreiche Pigmentzellen. Die Hautgefäße erweitert, mit Blut gefüllt, das Endothel gequollen; in der Umgebung der Gefäße bedeutende Infiltrate.

In dem Bindegewebe der Kutis spärliche Leukozyten; die fixen Bindegewebszellen treten zahlreich auf, ihre Kerne färben sich intensiv. Die Hautmuskeln ödematös. Die Kutisfasern weniger geschlängelt als in normaler Haut. Haare, Drüsen, Nerven unsichtbar.

Fall 8. Mann von 36 Jahren. Die Haut wurde 3 Tage lang mit 50%iger Vaselinschwefelsalbe behandelt. Fixierung in Sublimat. Die Hornhaut fehlt fast vollständig, die Haut ist durch eine schwach ausgeprägte Körnerschicht begrenzt. Die Stachelzellen enthalten wenig Vakuolen, die Kerne gequollen, schwach tingiert. Zwischen den Zellen des



Stratum cylindricum zahlreiche verschieden lange und dicke Spindelzellen. Diese Zellen sind intensiv gefärbt, die ganze Zelle besteht gleichsam aus einem großen, chromatinreichen Kerne. Zwischen den Zellen wenig Pigment sowie pigmenthaltige Zellen. Die Veränderungen in den Papillen und oberen Schichten wie in den übrigen Fällen. In der Umgebung der Talgdrüsen bedeutende Infiltrate, was in den vorhergehenden Fällen fehlte.

Außer den beschriebenen 8 Fällen, welche im Jahre 1910 beobachtet wurden, habe ich noch im Jahre 1907 (als ich die männliche Spitalsabteilung leitete) 7 Fälle mit 2—4%iger Salbe behandelt. Die danach beobachteten Veränderungen waren ganz analog, aber sehr unbedeutend; daher will ich sie nicht beschreiben.

Vergleichen wir untereinander die Beschreibungen dieser 8 Fälle, wo gesunde Skrotalhaut mit 10—25—50%iger Schwefelsalbe, mit Schwefelmilch und Reismehl $\overline{\text{aa}}$ 2—3—4 Tage lang gereizt wurde, so sehen wir, daß die Veränderungen der Haut ganz analog waren. Es wechselte nur die Intensität des Prozesses, stand aber in der Mehrzahl der Fälle in keinem Verhältnis zur Zeitdauer der Reizung und zum Prozentgehalt des Schwefels in der Salbe oder im Pulver. Dadurch wird die verschiedene Empfänglichkeit der Haut gegen die Schwefelwirkung bewiesen, wie die tägliche Erfahrung lehrt. Es gibt Individuen, welche bereits auf geringe Schwefelmengen heftig reagieren, andere vertragen das Mittel selbst in großen Dosen. Dies ist jedem Dermatologen bekannt, welcher z. B. Schwefelpasten bei Ekzemen, Seborrhoea oleosa capitis oder Krätze verwendet.

Die Hornschicht ist meist verdickt, es kommt aber bei der Konzentration von 10—50% nicht zu einer vollkommenen Verhornung, analog der unsere Körperoberfläche bedeckenden Hornschicht der Epidermis, sondern zu einer parakeratotischen Schicht. Es kommt zu einer unvollständigen Verhornung der Zellen, welche durch eine rasche Vermehrung derselben verhindert wird. Wir bekommen eine dicke Schicht, in welcher zuweilen die Zellen erhalten sind, zumeist jedoch nur die Kerne in Gestalt von Stäbchen und parallel zur Hautoberfläche elongierter Ovalen. Auch die Kontinuität und Elastizität dieser Schicht unterscheidet sich von der normalen Hornschicht; sie ist nämlich in Streifen gespalten und zuweilen in ganz losem Zusammenhang mit der Haut.



Auf unvollkommene Verhornung deutet auch das Verhalten dieser Schicht den Farbstoffen gegenüber. Bekanntlich färben sich die Hornschichten mit saueren Anilinfarbstoffen; nach der Schwefeleinwirkung ist die Färbung der Hornschichten selbst an ein und demselben Präparat an verschiedenen Stellen verschieden, indem entweder sauere oder basische Farbstoffe angenommen werden; zuweilen ist ein Streifen sogar verschieden gefärbt, obwohl man in demselben weder einzelne Zellen noch Kerne unterscheiden kann. In dieser Schicht treten sehr selten Vakuolen sowie aus Leukozytenkernen oder Pigmentresten bestehende Nester oder Inselchen auf. Die Hornschicht lag fast immer über der Körnerschicht. Nur im Fall 7 war sie wie in gesunder Haut durch das Oehlsche Stratum lucidum abgegrenzt. In den Fällen 3 und 8 bildete die Körnerschicht wahrscheinlich infolge Desquamation der mit ihr lose zusammenhängenden Hornschichten — die obere Begrenzung der Präparate und trennte sich wahrscheinlich bei der Fixierung und Einbettung der Präparate los. Im Vergleich zur gesunden Skrotalhaut sieht man in der Körnerschicht nach Schwefelwirkung ein abweichendes Bild. In einem Falle fehlte hier gänzlich das Keratohyalin, obwohl die Schicht intensiv gefärbt war; in anderen Fällen war diese Schicht ungleichmäßig verdickt, die Zellen enthielten weniger und ungleichmäßig verteilte Klümpchen Keratohyalin, häufig Vakuolen; auch die Kerne zeigten ein regelloses Chromatinnetz, zuweilen fehlte dasselbe gänzlich. Häufig sieht man eine Schrumpfung der Keratohyalinkörner schon in den oberen Lagen des Stratum spinosum; selbst bei Gegenwart reichlichen körnigen Pigmentes berührten sich fast die Pigment- und Keratohyalinkörner, so daß man schwer unterscheiden konnte, wo bereits in den Zellen das Keratohyalin beginnt und die Pigmentkörner aufhören.

Die Stachelzellenschicht war fast stets ödematös, ihre Zellen waren in der Mehrzahl der Fälle vakuolenreich, die Zwischenzellenräume verwischt, enthielten manchmal solitäre Leukozyten und besonders in den tieferen Lagen fast immer feinkörniges Pigment. Die Zylinderschicht war fast stets verdickt. Mitosen waren nur in zwei Fällen in spärlicher Anzahl zu finden, obwohl dieselben in Sublimat oder Fall gut fixiert

werden. Die Schicht besteht aus mehreren Reihen verschiedenartiger Zellen, welche, wie gewöhnlich, viel kleiner als die Zellen des Stratum spinosum waren. In einem Fall bei ungewöhnlicher Verdickung dieser Schicht hatten die Zellen eine polyedrische Gestalt und enthielten viel braunes Pigment. In einem anderen Falle hatten die Zellen die Form langer, schmaler Kegel, deren Achse fast senkrecht gegen die Hautoberfläche gerichtet war. Die Zellen dieser Schicht hatten wieder große, intensiv gefärbte Kerne. Die Interzellularräume enthielten zuweilen einzelne Leukozytenkerne und viel braunes Pigment, welches in Gestalt kleiner Körner die Räume füllte und durch den Lymphstrom in das Stratum spinosum gebracht wurde.

Das Pigment wurde auch sehr oft in der Zelle selbst gefunden, wobei sowohl die untere als die obere Partie der Zelle davon eingenommen wurde. Endlich traten in einigen Fällen, zumal im zweiten Fall, in den Interzellularräumen an den nach Pappenheim oder mit Pyronin gefärbten Präparaten kleine runde rosarot oder rot gefärbte kugelige Körner auf, welche sich von dem braunen Pigment unter Immersion gut unterscheiden ließen. Als ständiger Bestandteil der Zylinderschicht traten Spindelzellen auf. Diese Zellen traten entweder in großer oder kleiner Zahl auf, aber sie fehlten in keinem von meinen 8 Fällen. In meinen Arbeiten habe ich mich mehrmals über die Herkunft dieser Zellen ausgesprochen und dieselben ausführlich beschrieben (s. Über Psoriasis, Über Resorzinwirkung usw.); daher will ich hier nur erwähnen, daß diese Zellen sich morphologisch von dem gequollenen und hyperplastischen Endothel der Gefäße, mit welchem sie zuweilen mittels Fortsätze verbunden sind und daß sie zuweilen hoch hinauf bis in das Stratum spinosum hineinwandern, wo sie atrophisch werden. Bei Schwefelwirkung auf die Haut treten diese Zellen zuweilen sehr reichlich auf und zwar nicht nur über, sondern auch zwischen den Papillen. Ihre Länge und Breite variiert außerordentlich; zwischen den großen Zellen liegen zuweilen sehr schmale und kurze. Ihr gemeinsames Merkmal ist ein ungewöhnlich großer Kern, welcher fast die ganze Zelle ausfüllt, sowie die Eigenschaft, gleich den Endothelzellen durch basische Farbstoffe intensiv gefärbt zu werden.



Die Papillarschicht war gewöhnlich ödematös, die Gefäße erweitert, das Endothel der Kapillaren gequollen, hyperplastisch; die Kapillaren enthalten zuweilen Erythrozyten. In den erweiterten Bindegewebsmaschen sieht man zuweilen Infiltrate mit einkernigen Leukozyten; dieselben waren manchmal sehr spärlich oder traten einzeln auf. Die Pigmentzellen traten in großer Menge auf. Die oberen Kutisschichten waren gewöhnlich mäßig mit einkernigen Leukozyten infiltriert; letztere waren gewöhnlich einzeln in der ganzen Hautdicke zerstreut. Bedeutende Infiltrate im Verlaufe der Gefäße oder in der Umgebung der Hautdrüsen traten ausnahmsweise auf. Die Blutgefäße und Lymphspalten waren gewöhnlich stark erweitert. In einigen Fällen war diese Erweiterung bedeutend, die Haut machte den Eindruck eines schwammigen Gewebes. In den erweiterten Gefäßen findet man Erythrozyten, feinkörnige Massen und Lymphozyten; in einigen Fällen dazwischen Leukozyten; zahlreiche Gefäße waren ganz leer. Die Gefäßwände hatten immer gequollenes Endothel mit großem intensiv gefärbtem Kerne. Die Pigmentzellen traten in mäßiger Menge auf, waren viel spärlicher als in den Papillen. In einigen Fällen fand ich kleine Plasmazellen, welche sich am besten nach Pappenheim färbten. Die Talg- und Schweißdrüsen zeigten keine Veränderungen. In seltenen Fällen traten in ihrer Umgebung Infiltrate mit einkernigen Leukozyten auf. Die Haare ohne deutliche Veränderungen, die Haarscheiden zuweilen zerfasert; die auf diese Weise entstandenen Räume waren meist leer. Die Hautmuskeln ödematös, die Kerne und das Sarkolemm intensiv gefärbt. Die kolagenen Bindegewebsbündel in den oberen Kutisschichten waren manchmal zerfasert; die dadurch entstandenen Räume waren mit feinkörnigen Massen serösen Exsudates gefüllt. Die elastischen Fasern der Haut waren weniger geschlängelt als in der normalen Haut. Nerven unsichtbar.

Alle oben beschriebenen Veränderungen sprachen für eine durch den Schwefel bedingte Entzündung. Diese Entzündung betrifft vorwiegend die Papillarschicht und die oberen Kutisschichten, indem hauptsächlich Veränderungen der Gefäße zustande kommen, wie Erweiterung, Quellung und eine ungewöhn-

liche Proliferation des Endothels, welche bereits in sehr frühen Stadien der Schwefelwirkung sehr deutlich auftritt. Die proliferierenden Endothelzellen gelangen in die Epidermis mit dem Pigment. Hand in Hand damit geht eine vermehrte Hornbildung; die Hornschicht macht nicht alle typischen Phasen der vollständigen Verhornung durch, sondern besteht aus unvollständig verhornten, lose zusammenhängenden Lagen. Charakteristisch ist auch das Verhalten der Leukozyten. Die chemotaktische Wirkung des Schwefels ist schwach: seröse oder eitrige Exsudate in der Epidermis, wie dies bei der Wirkung anderer chemischer Präparate auf die Haut der Fall ist, werden nicht beobachtet. Die Leukozytose ist auch sehr gering und betrifft in viel höherem Grade die einkernigen als die mehrkernigen Leukozyten. Eine nähere Bestimmung der Gattung der Leukozyten, auf welche der Schwefel chemotaktisch wirkt — wie dies im Blute der Fall ist, ist für die Gewebe unmöglich, da diese morphologischen Elemente in den Geweben nach Fixierung tief verändert sind und ihre Differentierung eine außerordentlich schwierige ist. Mit einem Worte, ist die Schwefelwirkung eine mehr produktive. Ob diese Wirkung auf einer Reduktion der Gewebe beruht, d. h. auf einer Oxydation des Schwefels auf Kosten des Gewebssauerstoffes unter Bildung von Schwefelwasserssoff — wie dies Unna behauptet — kann, selbstverständlich, durch histologische Untersuchungen nicht entschieden werden.

Welche Veränderungen der Gewebe durch schwächere Schwefelpräparate hervorgerufen werden, ist schwer zu sagen; dieselben sind sehr gering, wie meine im Jahre 1907 ausgeführten, nicht publizierten Versuche beweisen. Die Klinik belehrt uns dagegen, daß 1, 2, 5%ige Schwefelpräparate häufig vorteilhaft die Entwicklung normaler Epidermis beeinflussen, obwohl, wie eingangs bemerkt wurde, es häufig zu Reizerscheinungen — Erythemen — kommt, ähnlich den von mir eben beschriebenen Veränderungen.

7*



Erklärung der Abbildungen auf Taf. I.

Fig. Nr. I, Fall 1. Sublimatpräparat. Färbung mit polychromem Methylenblau Unna + Eosin. Reichert Ok. 4, Obj. 4.

a) Hornschicht,

b) Körnerschicht,

c) Spindelzellen, welche von den oberen Hautschichten in die Epidermis hineinwachsen,

d) Infiltrat in der Papille,

e) Blutgefäße mit Erythrozyten,

f) erweiterte Vene,

g) erweiterte Lymphspalte.

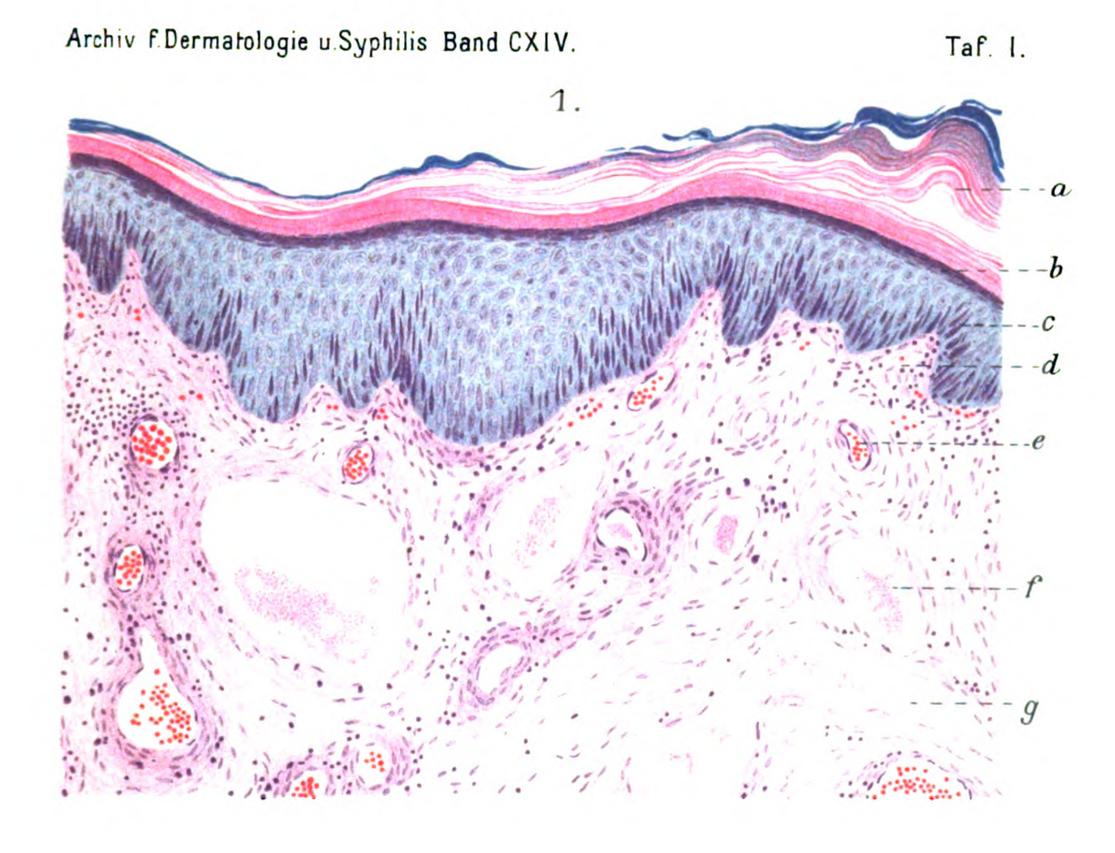
Fig. Nr. II, Fall 8. Sublimatpräparat. Färbung Azur II + Eosin. Reichert Ok. 4, Obj. 8a.

a) aa. Endothelzellen,

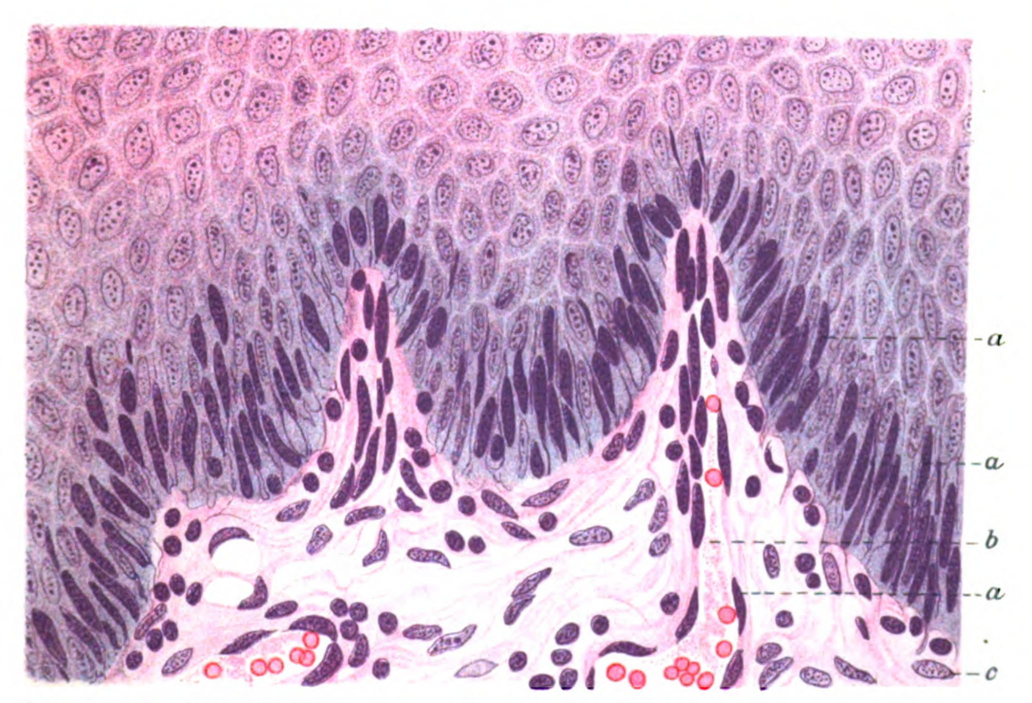
b) Gefäßlichtung mit feinkörnigen Massen,

c) Kerne einer Bindegewebszelle.

1.



2.



R. Kowalczewski ad naturam delinit.

Kopytowski: Veränderungen der gesunden Haut nach Schwefelwirkung.

Lith. Anst. Paul Schröder, Leipzig



Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der Kgl. ung. Franz Josef-Universität zu Kolozsvár.
(Direktor Prof. Dr. Th. v. Marschalkó.)

Favus bei Neugeborenen.

Von

Hans Géber,
Assistent der Klinik.

Nach meinen literarischen Kenntnissen haben nur Vidal, Besnier, Desmet, Mibelli, Truffi, Sprecher und Schleissner einzelne Fälle von Favuserkrankung bei Neugeborenen beschrieben, und so halte ich es für zweckdienlich, die durch mich beobachteten Fälle in folgendem kurz mitzuteilen.

F. B., 36 Jahre alte Taglöhnerin, wurde in die hiesige Klinik für Geburtshilfe aufgenommen, wo sie am 23. Januar 1911 ein gesundes Mädchen gebar. Sie selbst gibt an, daß sie seit ihrer Kindheit an Favus leidet und daß sie nie unter ärztlicher Behandlung gestanden sei.

Status praesens: Die behaarte Kopfhaut ist glatt atrophisch; nur hier und dort finden wir vereinzelte rauhe, glanzlose Haare. Am Rande der behaarten Kopfhaut ist ein Kranz von Haaren geblieben, aber auch diese sind von einer dicken Borkenschichte bedeckt. Eine hochgradige Pedikulosis. An der Wurzel der am Scheitel sich noch befindenden einzelnen Haaren finden wir typische Favusskutulen. Der Nagel des Mittelfingers der linken Hand zeigt uns das typische Bild des Nagelfavus. Das sowohl vom Kopfe als auch vom Nagel genommene, mit Kalilauge mazerierte Präparat zeigt unter dem Mikroskop unsere klinische Diagnose bekräftigende Favuspilze.

Ende Januar wurde das Auftreten von kleinen rötlichen Flecken auf dem Rücken und den Hinterbacken des Neugeborenen bemerkt, welche aber im Anfang wegen ihrer Ähnlichkeit als Flohbisse angesehen wurden. Als aber diese Flecken nach einigen Tagen nicht verschwanden, sondern immer größer und größer wurden und auch auf dem Kopf des Neugeborenen neue, den oben beschriebenen ähnliche Veränderungen, sichtbar wurden, wandte man sich an unsere Klinik um Rat.

Status praesens: Auf der behaarten Kopfhaut des gut entwickelten Mädchensäuglings, an der Okzipital- und rechten Parietalgegend,

am Hals, unmittelbar unter dem Kinn sind zehnheller- bis kronenstückgroße, rundliche, scharf begrenzte, etwas gelbliche, 1—2 *mm* dicke Borken sichtbar, welche von einem 2—3 *mm* breiten, lebhaft roten, etwas ödematösen Hofe umgeben sind. Diese Borken haften fest an der Haut, so daß man sie nur mit Gewalt abreißen kann. Wenn wir aber so ein Skutulum loslösen, so finden wir, daß die äußere Oberfläche derselben aus konkaven konzentrischen Schichten besteht, welche an der inneren Oberfläche ungefähr in Fächerform liegen, und dadurch dieselbe konvex wird, wie wir es bei den meisten Favus scutuli sehen können. Mit der Entfernung des Skutulums aber heben wir auch die Hornschichte ab, und vor uns liegt die punktförmig blutende, von seiner Hornschichte entblößte Papillarschichte. In der Mitte des Rückens, in den Sakral-, Gluteal- und Subglutealgegenden kann man bis guldengroße, lebhaft rote, teilweise vereinzelnd stehende, teilweise konfluierende, rundliche Flecken wahrnehmen. Die Flecken näher betrachtend, sehen wir, daß sie ganz oberflächliche Veränderungen sind. Sie besteht aus einer in der Mitte liegenden, etwas gelblich durchscheinenden dünnen Schuppe, die von einem etwas ödematösen, lebhaft roten Hofe umgeben ist. Am äußersten Rande können wir leicht abwischbare, nur in der Hornschichte liegende Bläschen wahrnehmen, deren Inhalt reines Serum ist. Die Schuppe, die in der Mitte Platz nimmt, haftete ziemlich fest. Auf der Bauchwand und Brust finden wir ganz junge Effloreszenzen: kaum stecknadelkopfgroße, oberflächliche Bläschen mit reinem Inhalt, welche von einem lebhaft roten Hofe umgeben sind.

Die mikroskopische Untersuchung, die wir mit von verchiedenen Körperstellen genommenem Material durch Kalilauge mazerierte Präparate machten, in welchen Präparaten wir morphologisch dem Achorion Schönleinii ganz identische Pilze entdecken könnten, bestättigte unsere Annahme, daß die einzelnen Veränderungen durch den Favuspilz hervorgerufen wurden, also, daß wir auch bei den Neugeborenen mit Favus zu tun haben.

Durch Züchtung der Pilze auf Maltosepeptonagar wurde die Richtigkeit unserer Diagnose zweifellos.

Am 7. Februar wurde bei der damals drei Wochen alten Neugeborenen St. Anna konstatiert, daß auf ihrer Haut kleine juckende, rote Flecken aufgetreten seien.

Status praesens: An dem unteren Teil des Bauches, in der Sakralgegend und in der Mitte des Rückens sind einzelne kronenstückgroße, an den Rändern zackig weiter kriechende, in der Mitte zart schuppende rote Flecken vorhanden, deren Oberfläche mit gelblich schimmernden Körnchen dicht besät ist und die mit einem lebhaft roten Reaktionsring umgeben sind. Eine ähnliche, aber etwas größere Veränderung ist in der linken Regio hypogastrica sichtbar. An beiden Hinterbacken, an der Anusgegend ist die Haut diffus mazeriert, stark gerötet, stellenweise finden wir teils kleinere, teils größere Exkoriationen, die durch Zerplatzen von kleineren Bläschen zustande gekommen sind. Die Oberfläche ist an diesen



Stellen von kleinen gelblichen, stärker haftenden Skutulen bestreut. An den Randpartien sind kleine Bläschen, die dicht nebeneinander sitzen, in großer Zahl vorhanden. Von den Skutulen und Bläschenwänden genommene Präparate zeigten unter dem Mikroskope typische Favuspilze. Diesen Befund bestätigte uns auch die auf Sabouraudnährboden vorgenommene Züchtung. Natürlich suchten wir sofort festzustellen, wie die Infektion stattgefunden hat. Die beiden Neugeborenen konnten in keiner Weise in längere Berührung kommen. Sie wurden separiert gebadet etc. Nun stellte sich heraus, daß die mit sehr niederer Intelligenz begabte F. B. ihr Kind in das Bettchen von St. Anna gelegt hatte, wie die Mutter derselben angibt, aus Irrtum, wo es aber nur einige Minuten lag. Dies geschah ungefähr vor 2 Wochen.

Kurze Zeit nachher (am 13. Februar) wurde wahrgenommen, daß an beiden Hinterbacken der zwei Wochen alten M. M. die Haut mit ziemlich scharfen Grenzen in ungefähr Fünfkronenstückausbreitung lebhaft rot ist, etwas näßt, hie und da von ihrer Hornschichte entblößt ist und mit kleinen, dünnen, aber fest haftenden, etwas gelblichen Schuppen dicht bestreut ist. An den Rändern der oben beschriebenen Veränderungen finden wir kleine, dicht nebeneinander sitzende Bläschen, von denen die jüngeren einen klaren, die älteren etwas getrübten Inhalt besitzen, so daß das ganze Bild einem Herpes ähnlich ist. An der Bauchwand und an der Stirne befinden sich kronengroße runde blaßrote Flecken, in deren Mitte die Hornschichte etwas aufgelockert scheint, und infolgedessen ist die Rötung hier etwas graulich. Die gewonnenen Präparate von den verschiedenen Körperstellen zeigen unter dem Mikroskop Favuspilze.

Am 16. Februar untersuchte ich mit der größten Gewissenhaftigkeit sämtliche auf der Klinik befindliche 24 Neugeborenen. Bei dieser Untersuchung konnte ich noch bei folgenden Favuserkrankung nachweisen.

F. L. Am Rücken, rechtseitigen Unterbacken findet man zerstreut stecknadelkopfgroße, mit reinem Serum gefüllte Bläschen, welche mit einem lebhaft roten Hof umgeben sind. In den aus der Bläschenwand verfertigten Präparaten konnte ich Favuspilze nachweisen.

Sz. R. Auf beiden Hinterbacken können wir scharf begrenzte, lebhaft rote, etwas hauptsächlich an den Randpartien ödematose, hier und dort exkoriierte, zart schuppende Flecken wahrnehmen. Die ganze Oberfläche dieser Veränderungen ist mit kleinen gelblichen Körnchen bestreut, welche hauptsächlich an den Rändern dicht zu finden sind und welche fest haften, so daß ihre Entfernung nur mit Gewalt möglich ist. An beiden Fersen ist die Haut rot, ödematös. An der rechten Temporalgegend, unmittelbar an der behaarten Kopfhaut, ist ein zwanzighellerstückgroßer, roter, scharfbegrenzter Fleck vorhanden, in dessen Mitte durch das Ödem die Hornschichte etwas aufgelockert ist, so daß dieselbe leicht in einem Lappen abgetrennt werden konnte. Sowohl in diesen, als auch in den von den Fersen und Hinterbacken gewonnenen Präparaten konnte ich Favuspilze in reichlicher Menge nachweisen.

An den übrigen Säuglingen konnte ich nichts Krankhaftes nachweisen, obwohl ich die kleinsten verdächtigen Veränderungen an der Hautoberfläche mikroskopisch nachprüfte. Da ich aber annehmen mußte, daß, wenn neuerliche Infektionen stattgefunden hätten, dieselben wegen der Inkubationszeit nicht entdeckt werden konnten; daher habe ich nach Ablauf von 8 Tagen eine neuerliche gründliche mikroskopische Untersuchung vorgenommen. Die Ergebnisse meiner Untersuchung waren folgende:

B. Ida. An den linken Hinterbacken finden sich zerstreut nadelstichgroße, fest nebeneinandersitzende, ganz oberflächliche, kleine, herpesähnliche Bläschen, die mit einer lebhaft roten Reaktionzone umgeben sind. In ihren Wänden wurde der Favuspilz nachgewiesen.

M. E. An der Innenseite des oberen Dritteils der rechten Oberschenkel befinden sich einige kaum hellergroße, leicht hyperämische, etwas ödematös kaum schuppende Flecken, in deren Schuppen Pilze in großer Menge vorhanden sind.

B. S. Am linken Schenkel in der Nähe des Sulcus genitocruralis befinden sich kaum nadelstichgroße Bläschen, welche von einem schmalen hyperämischen Hofe umgeben sind. Am rechten Schenkel sind runde, scharf begrenzte, hyperämische und ödematöse, hellergroße Flecken sichtbar, die leicht schuppen. Sowohl in letzteren Flecken, als in den oben beschriebenen Bläschen konnte ich Favuspilze nachweisen.

M. A. Auf dem Rücken sind zerstreut kleine, scharf begrenzte, etwas ödematöse, kaum schuppende rote Flecken sichtbar, in deren Mitte hier und dort das Serum die Hornschichte aufhob, wodurch die Mitte des Fleckes eine weiße Farbe hat. In sämtlichen Flecken waren Favuspilze nachzuweisen.

Am 20. Februar meldet sich auf unserer Ambulanz die Mutter der Neugeborenen K. J. und gibt an, daß an dem Körper der am 26. Januar auf der Klinik für Geburtshilfe geborenen Tochter seit dem 10. Februar ein juckender Ausschlag ist, welcher trotz ärztlicher Behandlung nicht heilt, sondern sich verbreitet und verschlimmert.

Status praesens: Auf dem rechten Unterarme, dessen Streckseite ist beiläufig in der Größe eines Guldens, ein typisches, schwefelgelbes Favusskutulum vorhanden, welches die Dicke von 2 *mm* besitzt, gegen die Mitte eine etwas bräunlichere Verfärbung zeigt und scheint hier etwas eingesunken zu sein. Das Skutulum wird von einem 4—5 *mm* breiten Reaktionsring umgeben, welcher ein kaum in Betracht kommendes Ödem zeigt. Wollen wir das Skutulum entfernen, welches recht stark anhaftet, so sehen wir, daß dasselbe bis zur Rete papillare reicht. Nach Entfernung des Skutulums sehen wir, daß wir mit demselben auch die Hornschichte weggerissen haben und nun ein blutendes, rein granulierendes Geschwür vor unsere Augen tritt. Auf dem Rücken und beiden Hinterbacken zusammenfließend, so daß es auch auf die Genitalien überschreitet, ist die Haut mit scharfen Grenzen gerötet. Die Grenzen haben rundliche



Konturen und es entstehen dadurch kokardenähnliche Formen. Beim Betasten können wir ein Ödem wahrnehmen. Die erkrankte Hautoberfläche schuppt fein, jedoch haften die kleinen gelblichen Körnchen fest an der Haut. An den Rändern können wir kleine Bläschen sehen, die dicht nebeneinander oberflächlich sitzen. Es finden sich auch kleinere und größere exkoriierte Plätze. Der Favuspilz ist in sämtlichen Veränderungen aufzufinden. Am 23. Februar untersuchte ich die Neugeborenen wieder, wie ich es vorher tat, und zwar mit folgendem Resultat.

A. E. Auf der rechten Hinterbacke befinden sich stecknadelkopfgroße, sich kaum hervorhebende, im Korium sitzende, kleine Bläschen mit reinem Inhalt, die von einem lebhaft roten Ring umgeben sind. In der Wand der Bläschen sind viele Sykosen und Myzelien zu finden.

M. G. Auf dem Rücken, sowie auf beiden Hinterbacken sind bis guldenstückgroße, teilweise zusammenfließende, scharf begrenzte, in ihrer Mitte etwas nässende rote Flecken vorhanden, an deren Rändern dicht beieinander kleine Bläschen stehen. Favuspilze konnten leicht nachgewiesen werden.

H. A. Auf beiden Hinterbacken, auf dem rechten Schenkel und auf dem Bauch zerstreut sind kleine, hie und da kaum nadelstichgroße Bläschen wahrnehmbar, die an einigen Stellen gruppenweise dicht nebeneinander sitzen und von einem lebhaft roten, etwas ödematösen Hof umgeben sind. Auf dem Bauche finden wir Veränderungen, die einem Insektenstich ähnlich sind, da in der Mitte eines leicht roten, rundlichen Flecks ein dunkelroter Punkt (keine Blutung) sichtbar ist. Die Präparate, die ich aus den verschiedenen Stellen machte (durch Erwärmen mit Kalilauge), zeigten unter dem Mikroskope Favuspilze.

Ich muß noch erwähnen die Frau H. A., die Mutter des obigen Kindes, die einige Tage hindurch auf ihren Bauch Priesnitzumschläge bekam und seit einem Tage einen stark juckenden Ausschlag bekam, an beiden Seiten des Bauches. Bei der Betrachtung derselben finden wir heller- bis kronenstückgroße, sehr lebhaft rote (der ganze Bauch ist gerötet), runde Flecken mit scharfen Grenzen, an deren Stellen die Hornschichte stark aufgelockert ist. Ich konnte in diesen Veränderungen Favuspilze nachweisen.

Ich muß noch erwähnen, daß von den infizierten Neugeborenen T. A., M. E., M. M., F. L., A. E., Sz. E. und M. G., das heißt 7 in ein und demselben Zimmer untergebracht waren, während Sz. A., B. J. im nebenanstoßenden lagen. K. J., M. A. und H. A. hingegen mit ihren Müttern in den entlegensten Lokalitäten lagen, wo auch das Pflegepersonal ein anderes ist.

Nach der Inkubationszeit der Krankheit forschend fand ich, daß die Zeit vom Tage der Geburt bis zum Auftreten der Krankheit zwischen 7—15 Tagen schwankt, d. h. daß dieser Zeitraum auch der Inkubationszeit entspricht.



Selbstverständlich können wir auch bei unseren Fällen nicht ganz präzise bestimmen, wann eigentlich das Neugeborene infiziert wurde und infolgedessen auch die Inkubationszeit nicht ausrechnen; aber trotzdem ist unser Material auch diesbezüglich sehr wertvoll. So zum Beispiel gebar B. J. am 10. Februar und ich konnte bei ihr am 18., also nach 8 Tagen, den Favus schon klinisch konstatieren. Ferner M. E., der am 8. Februar geboren wurde und bei welchem wir ebenfalls am 18. den Anfang der Krankheit sahen. Bei der Sz. A. kann man beinahe mit Bestimmtheit sagen, daß sie infiziert wurde, als F. B. ihr schon von Favus befallenes Kind in das Bett der Sz. A. legte, und das geschah 8 Tage bevor man am Neugeborenen die durch Favus verursachten Veränderungen wahrnahm.

Bei unseren übrigen Fällen vergingen 14—20 Tage von der Geburt bis zur Konstatierung der Krankheit. Wenn wir nun von dieser Zeit abrechnen, die Zeit, die verflossen ist vom Auftreten der Krankheit bis zur Zeit, wo wir dieselbe tatsächlich konstatierten, was wir klinisch beiläufig bestimmen können, so erhalten wir bei denen auch 6—10 Tage Inkubationszeit.

Diese Beobachtung entspricht den von Schleissner gemachten und deckt sich auch mit den Resultaten, die wir bei durch uns vorgenommenen Impfversuchen erhalten haben.

Wie ich erwähnte, befanden sich von den infizierten Säuglingen sieben in ein- und demselben Krankensaal, bei denen die Möglichkeit einer Infektion leicht begreiflich ist. Ebenso leicht erklärlich sind die in den benachbarten Zimmern vorgekommenen Infektionen. Dagegen war ich nicht im stande nachzuweisen, wie die Ansteckung in dem Zimmer, welches von dem infizierten separiert lag, zustande gekommen ist, und wir mit der größten Sorge daran waren, den Favus nicht weiter zu verschleppen. Jedenfalls ist diese große Infektionsfähigkeit des Favus sehr auffallend. Die Mutter Sz. M. leidet nach ihrer Aussage seit 30 Jahren an Favus, ohne daß derselbe vom behaarten Kopf auf andere Körperstellen übertragen wurde. Eine Tatsache, die wir ja an unseren meisten Fällen, die an Favus (Achorion Schönleinii) erkrankt sind, beobachten. Unwillkürlich kommen wir zu der Frage, was eigentlich der Grund ist, daß ein- und derselbe Favuspilz, der bei der Mutter Jahrzehnte

hindurch auf dem behaarten Kopf, wie gewöhnlich, lokalisiert bleibt, also sehr geringe Infektionsfähigkeit besitzt, plötzlich eine solche große Virulenz gewinnt.

Unsere diesbezüglichen Beobachtungen gaben auf diese Frage eine sehr wertvolle Antwort. Denn, wenn wir in Betracht ziehen, daß sich der Favus nur unter den Säuglingen so rapid verbreitete, hingegen aber keine der Mütter, die ihre Kinder stillen, also mit denen in enge Berührung kommen, infiziert wurde, so können wir die große Infektionsfähigkeit nicht in dem Favuspilz, in dessen gesteigerter Virulenz suchen, sondern in dem anderen Faktor, nämlich daß die Empfindlichkeit der Haut der infizierten Individuen größer ist. Ich will unter dieser Empfindlichkeit keine individuelle Disposition verstehen, sondern nur daß die Haut der Infizierten in einem solchen Zustande sich befindet, daß sie für die Favuspilze einen günstigen Nährboden abgibt. Es scheint uns, daß bei Neugeborenen, und zwar hauptsächlich in den ersten Lebenstagen, wie das auch Schleissner beobachtete, eine gewisse Empfindlichkeit, sogar unter physiologischen Verhältnissen besteht. Für diesen Umstand spricht unsere Beobachtung, daß unter unseren Fällen in einer überwältigenden Mehrheit die Neugeborenen sich befinden, während die einige Wochen alten Säuglinge von der Infektion verschont blieben. Ich glaube die physiologische Desquamation der Neugeborenen ist es, abgerechnet die Zartheit ihrer Haut, daß die Infektionsfähigkeit schon unter physiologischem Verhältnisse so groß ist. Noch empfänglicher wird natürlich ihre Haut, wenn sie erkrankt ist, oder sagen wir, wenn sie vorher beschädigt wurde. So sehen wir, daß bei den meisten der Säuglinge sich die ersten Effloreszenzen auf den Hinterbacken, in der Genitalgegend oder an den Fersen entwickelten, also an jenen Stellen, an welchen gewöhnlich aber hauptsächlich bei den nicht besonders gut verpflegten Säuglingen durch den Urin und Stuhl eine Mazeration der Haut fast immer vorhanden ist. Für diese Supposition spricht unsere weitere diesbezügliche Beobachtung, daß nämlich die Frau H. A., die an ihrer Bauchwand infiziert wurde, also an der Stelle, wo die Haut durch die längere Zeit angewendeten Priesnitzumschläge stärker mazeriert war. Ich habe oft gesehen, daß bei Kindern,



bei denen der Favus nur noch ganz im Anfangsstadium war, also nur noch kleine Flecken des behaarten Kopfes vom Favus befallen waren, eine Pediculosis vorhanden war, während ihre Geschwister, die von Pediculosis frei waren, auch vom Favus verschont blieben. Ich halte es nämlich nicht für unmöglich, daß das durch die Pediculosis verursachte Jucken, Kratzen und ihre Konsequenzexkoriationen, Impetiginen die Infizierung mit Favus befördern.

Meine Versuche, die ich in dieser Hinsicht durchführte, haben mich nur in meiner Annahme bestärkt.

Wenn ich nämlich die Arme erwachsener gesunder Individuen vorher 5—6 Tage hindurch täglich auffrischend in Wasser, Alkohol oder Sublimatdunstverband legte, so daß die Haut genügend mazeriert wurde, und nachher diese mazerierten Stellen mit einer Favuskultur einschmierte, so bekam ich unter 14 Fällen 9 mal ein positives Resultat, während zur Kontrolle den anderen Arm desselben Individuums benützend, wo ich die Haut vorher nicht durch Dunstverbände mazerierte, in allen Fällen negative Resultate erzielte.

Ich benützte zu allen meinen Versuchen die auf dextroseagargewachsene Reinkultur, die ich gezüchtet habe von F. B.'s Kopffavus. Ich muß noch bemerken, daß ich die Kultur bei allen diesen meinen Versuchen nur aufschmierte und dann die Stellen mit sterilem Verband versah.

Wenn ich aber in meinen Versuchen die Haut vorher nicht mazerierte, sondern nur mit einem scharfen Löffel sie kratzte, so daß ich die Hornschichte entfernte, die Blutung stillte und nun an diesen Stellen die Favuskultur anlegte, so erhielt ich in 10 Fällen 3 mal positives Resultat. Ich betrachtete nur diejenigen Impfungen als positive, bei denen ich nach 3 Wochen sowohl klinisch als auch mikroskopisch den Favus konstatieren konnte. Nach allen meinen Impfungen bildete sich das herpetische Stadium. Aus diesen Versuchen und aus unseren Fällen können wir sagen, daß nicht die Ansteckungsfähigkeit, also die Virulenz des Favuspilzes größer wurde, sondern daß unter gewissen Bedingungen, und als solche haben wir die irritierte, nässende Haut gesehen, die Möglichkeit einer Infizierung größer wird. Der Grund liegt

also nicht im Pilze, sondern in dem Umstande, daß die Individuen infizierbar sind.

Wie ich schon erwähnte, dauert nach unserer Beobachtung die Inkubationszeit 6—8 Tage, nach der sich ein kaum linsengroßer, lebhaft rother, hyperämischer Fleck entwickelt, ähnlich einem Flohbiß. Schon in diesem Stadium konnte ich die Pilze unter dem Mikroskope nachweisen und die auf Maltose- oder Dextrose-Agar gelegten Kulturen haben ein üppiges Wachstum. Die kaum ödemzeigenden hyperämischen Flecken vergrößerten sich rasch, das Ödem nimmt immer mehr zu, wird immer markanter, so daß wir bald sehen, daß in der Mitte des Fleckes die Hornschichte durch das austretende Serum emporgehoben wird; es entsteht hier ein kleines Bläschen. Die anatomischen Verhältnisse derart verändert, verschaffen uns das Bild, das wir schon sehr oft sahen, nämlich ein kleines Bläschen, umgeben von einem lebhaft roten Hof. Wenn aber die Ausbreitung des primären Fleckes viel rascher vor sich geht, so kommt es nicht zur Bläschenbildung, sondern das austretende Serum durchtränkt die zarte Hornschichte, lockert sie auf, wodurch der schon größere Fleck wie mit einem weißen Schleier überzogen aussieht, eine leichte Schuppung wird merkbar, und die Ränder haben ihre lebhaft rote Farbe, wo noch das Ödem geringer ist.

Wenn wir nun den Prozeß weiter beobachten, so sehen wir, daß bisweilen an den Rändern, wo die Veränderungen kreisförmig weiterschreiten, die Erscheinungen der akuten Entzündung: Hyperämie und Ödem im Vordergrund stehen, verlieren dieselben sukzessive an ihrer Intensität nach der Mitte zu, wodurch wir ein irisförmiges Bild bekommen. Oft sahen wir, daß an den Rändern herpesähnliche Bläschengruppen entstanden, die dann eintrocknend stark haftende Schuppen bilden oder zerplatzend kleinere Exkoriationen hinterlassen. Bei den ältesten Veränderungen sind die entzündlichen Erscheinungen kaum bemerkbar und die kaum rote Haut sieht wie mit Kalk eingespritzt aus. Wir konnten aber auch beobachten, daß es in der Mitte zur Heilung kam, während der Prozeß an den Peripherien zirzinär weiter schreitet. Manchmal beobachteten wir indessen auch, daß der Prozeß sich nicht lange ausbreitet,



sondern sich auf eine hellerkronenstückgroße Stelle lokalisiert, und wie wir beobachteten insbesonders dann, wenn er sich an solchen Stellen entwickelt (Arm, Gesicht, Schädel), wo die Haut nicht so zart war. Während bei den früheren Veränderungen die akuten Entzündungserscheinungen im Vordergrund standen und nur eine feine Schuppung, hie und da kleine Körnchen sichtbar waren; indessen entwickelt sich hier das gewohnte und charakteristische Favusskutulum, welches 1—2 *mm* Dicke erreicht, stark anhaftet, dadurch schwer zu entfernen ist, und wenn wir es loslösen, so haben wir das von ihrer Hornschichte entblößte Rete papillare vor uns als Zeichen dafür, daß der Prozeß schon einen zerstörenden Charakter besitzt. So haben wir auch bei der K. J. nach der Heilung eine feine, zwar ganz oberflächliche, aber doch eine Narbe gesehen, während wir bei unseren anderen Fällen eine spurlose Heilung erhielten.

Wie wir sahen, haben wir morphologisch die verschiedenen Formen des Favus zur Beobachtung bekommen, die zweifellos von demselben Stamm verursacht wurden. Das gewöhnliche war aber bei den Neugeborenen die herpetische Form und nur seltener sahen wir das gewohnte Bild des Favus mit Skutulumbildung.

Etwas Schwierigkeit verursachte uns die Auswahl der richtigen Therapie, da wir es ja mit Neugeborenen zu tun hatten. Unser Vorgang, welchen wir mit dem besten Erfolge anwendeten, war folgender: Zur Entfernung der Borken und Schuppen haben wir einige Tage hindurch 5% Salizylvaselin mit täglichem Bade verwendet. Erreichten wir nun unseren Zweck, so rieben wir einmal, in schwereren Fällen zweimal täglich die erkrankten Hautstellen mit 1‰ Jodbenzin ab. Da aber nicht selten das Jod die zarte Haut der Säuglinge stärker reizte, so strebten wir sogleich diese Wirkung des Jods mit einem Zinkpastaverband zu verhindern. In den meisten Fällen konnten wir sogar dadurch, daß wir 10% Paraffinum liquidum zu dem Jodbenzin hinzusetzten, diese reizende Wirkung, die sehr unangenehm werden kann, aussetzen. Durch zwei bis vier Wochen durchgeführte Behandlung konnten wir unsere sämtlichen Fälle zur Heilung bringen.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, meinem hochgeehrten Chef Herrn Prof. v. Marschalkó für die liebenswürdige Unterstützung dieser Arbeit meinen ergebensten Dank auszusprechen.



Aus dem poliklinischen Institut (Abteilung für Hautkrankheiten) in Turin.

Folliculitis und Perifolliculitis ulcerans serpiginosa.

Von

Privatdozent Dr. **Enzo Bizzozero.**

P. C., 68 Jahre alt, Geometer, behauptet einer ganz gesunden Familie anzugehören, immer gesund gewesen zu sein und nie venerische Krankheiten sich zugezogen zu haben. Er heiratete im Alter von 35 Jahren und hatte acht Kinder, von denen noch fünf leben und gesund sind; von den anderen drei starb das erste nach 19 Monaten, das zweite mit 18 Jahren an kurzer, nicht genau bestimmter Krankheit, das dritte starb nach einem Unfall. Seine Frau hatte einen Abort infolge eines Falles.

Von der ganzen Familie hatte nur ein Bruder des Kranken vor etwa 35 Jahren eine Krankheit der behaarten Kopfhaut, die nach drei Jahren vollständig ausheilte. Der Patient erinnert sich, daß er vor 37 Jahren an einer Entzündung des Bartes mit starkem Brennen gelitten hat, die nach drei Monaten verschwand, ohne eine Spur zurückzulassen.

Die Erkrankung, wegen deren sich der Patient in meinem Ambulatorium zeigt, dauert seit ungefähr 32 Jahren. Sie begann auf dem Kopf mit zwei oder drei pfefferkorngroßen Krüstchen, die nach ihrer Ablösung ein Tröpfchen weißlicher Flüssigkeit austreten ließen. Sie dauerten etwa 15 Tage, aber ihrem Verschwinden folgte die Bildung anderer analoger hier und da auf der behaarten Kopfhaut zerstreuter Krusten. Diese Läsionen erneuerten sich ohne Unterbrechung mit denselben Charakteren ungefähr 20 Jahre hindurch, ohne dem Kranken bemerkenswerte Störungen zu verursachen; dann begannen sie nach und nach an Volumen zuzunehmen, eine längere Dauer darzubieten und an einzelnen Stellen die Grenzen der behaarten Kopfhaut zu überschreiten, indem sie sich auf die Stirn hin ausdehnten. Der sehr intelligente Kranke bemerkte, daß sie nicht mehr in unregelmäßiger, sprunghafter Weise auftraten, sondern daß sie die Tendenz hatten, sich zu vereinigen und allmählich nach benachbarten Zonen sich zu verschieben, indem sie narbige Bezirke an den ursprünglich von ihnen eingenommenen Stellen hinterließen. So behauptet der Kranke ganz sicher, daß die in der Temporal-



region existierenden Läsionen (Fig. 1) zuerst an der jetzt von der Narbe eingenommenen Stelle gelegen waren, und daß sie sich in der Folge progressiv in zentrifugaler Richtung verschoben, bis sie im Verlaufe von 3—4 Jahren ihre gegenwärtige Position erreichten. Eine Besonderheit im Verlaufe der Krankheit besteht nach Aussage des Pat. in der großen Tendenz der Läsionen an derselben Stelle nach scheinbar definitiver Heilung zu rezidivieren. Der Kranke behauptet in der Tat, daß auch gegenwärtig die Läsionen nach einer Dauer von 5—7—9 Monaten nach



Fig. 1.

und nach abblassen, flach werden und vernarben, bis dann ganz plötzlich ohne nachweisbare Ursache von neuem Schwellung, Rötung, Exsudation auftreten und die ursprünglichen Verhältnisse sich wieder einstellen.

Auf dem übrigen Teile des Kopfes und auf dem Körper beobachtete Pat. nie die geringste Hautalteration; die Dermatose blieb immer und ausschließlich auf behaarter Kopfhaut und Stirn lokalisiert.

Die einzigen Läsionen, die konstant den Pat. stark belästigten, waren die der Okzipitalgegend, wo auch jetzt bedeutender Pruritus und reichliche Eiterabsonderung besteht. Der Kranke entschloß sich erst vor 4 Jahren, die Hilfe eines Arztes in Anspruch zu nehmen. Ein Spezialist verschrieb ihm eine Salbe, die er zwei Jahre lang gebrauchte, jedoch ohne Erfolg. Danach wurde ihm eine Jodkur empfohlen; er nahm etwa 30 *g* JK, ebenfalls ohne irgend eine Besserung zu erzielen. Infolge dieser wenig ermutigenden Resultate gab der Kranke jegliche Behandlung auf und ließ der Krankheit für weitere zwei Jahre ihren Lauf. Im Juni 1910 jedoch kam er, geplagt von dem Pruritus, den ihm die Läsionen am Nacken verursachten, und impressioniert durch das beständige Weiterschreiten der Erkrankung, zu mir, um mich zu konsultieren. Da ich mich gerade damals für einige Monate von Turin entfernen mußte, und da es mir nicht möglich war eine Diagnose zu stellen, verschrieb ich nur eine Jodkur, die der Kranke gewissenhaft durchführte (3 *g* JK täglich 40 Tage lang), ohne jedoch irgend einen Nutzen davon zu haben.

Status praesens: 7. November 1910. Kräftige Konstitution, gut entwickelte Muskulatur, Lunge und Herz normal. Urin: Zucker und Albumen —, Indikan in geringer Quantität.

In der linken Schläfengegend, an der Grenze der behaarten Kopfhaut, besteht eine Läsion von der Größe etwa eines Soldo, von unregelmäßig rundlichem Aussehen, erhaben, von lebhaft roter Farbe mit leichter Tendenz zu violett, die allmählich nach der gesunden Haut hin verschwindet. Bei der Palpation bemerkt man, daß das Infiltrat teigige Konsistenz hat und vollkommen auf den unterliegenden Schichten verschieblich ist. Der zentrale Anteil der Läsion ist von einer schmutziggelben, an einzelnen Punkten bräunlichen, ziemlich adhärenten Kruste bedeckt. Nach Entfernung der Kruste erscheint eine wenig tiefe Ulzeration mit gezähnten, wenig infiltrierten Rändern und mit granulierendem Grunde, von ziemlich weicher Beschaffenheit, an einzelnen Stellen nach der Peripherie zu schon mit Epithel bedeckt.

Drei analoge, aber etwas kleinere, mit einander verbundene Läsionen befinden sich in Korrespondenz der linken Augenbraue; andere, die sehr benachbart sind, liegen in der Stirngegend nahe der behaarten Kopfhaut, etwas nach links von der Medianlinie. Diese letzteren beschreiben zusammen mit der Läsion der Temporalregion annähernd einen Halbkreis mit nach links und oben gewandter Konkavität, der eine Zone von narbigem Aussehen begrenzt. Hier hat die Haut eine weißliche Farbe, die scharf gegen die rot-violette Farbe der benachbarten Läsionen absticht, sie ist niedergedrückt und zeigt fast keine Spur mehr von Haarfollikeln. Bei der Palpation bemerkt man, daß die Haut beweglich und der unterliegende Knochen gar nicht alteriert ist.

Diese Läsionen der Stirn setzen sich nach oben hin in der behaarten Kopfhaut mit einer Reihe der schon beschriebenen gleichen Läsionen fort, bedeckt von rotbraunen Krusten, kreisförmig angeordnet, und sie begrenzen eine leicht gerötete und deprimierte, von Schuppen



mit wenigen Haaren bedeckte Hautzone. (Es ist auch angebracht, inbezug hierauf darauf aufmerksam zu machen, daß nach Aussage des Pat. dieser Plakard sich nach der zentralen Heilung einer ursprünglichen Läsion und nach dem Auftreten analoger Läsionen in der Peripherie bildete.)

In der rechten Scheitelgegend, wenig entfernt von der Medianlinie findet sich ein Streifen gleicher Läsionen, etwa 10 *cm* lang, in der Richtung von vorn nach hinten, der sich für eine kleine Strecke mit einem Streifen von narbigem Aussehen auf die Stirn hin fortsetzt.

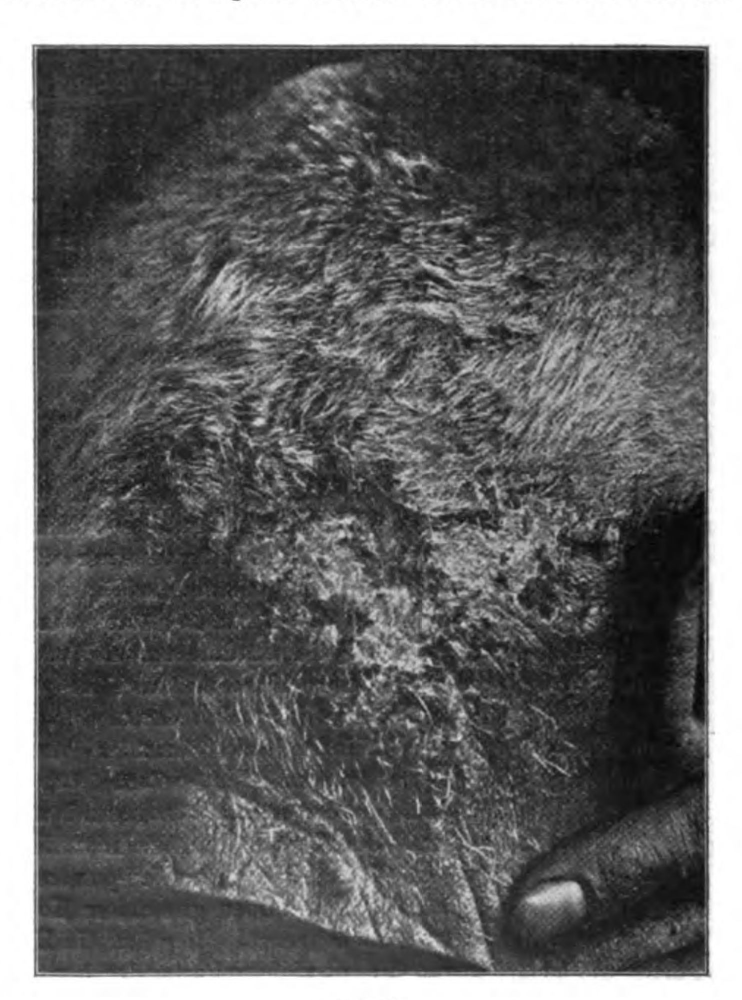


Fig. 2.

Analoge Läsionen trifft man hier und da zerstreut in der Zahl von sieben auf der behaarten Kopfhaut an; in der Hinterhauptgegend, im unteren rechten Quadranten vereinigen sie sich in großer Zahl, um einen großen Plakard zu bilden. Hier ist die Haut von rotviolettem Kolorit, geschwollen, von teigiger Konsistenz, bedeckt besonders nach der Peri-

pherie des Plakards hin von Krusten, welche die gewöhnlichen, zum großen Teil konfluierenden Ulzerationen verbergen. Wenn man einen Druck auf diese Krusten ausübt, so tritt ein kleines Eitertröpfchen aus. Die Haare auf dem Plakard sind spärlich, einige isoliert, andere agglutiniert durch den ausgetrockneten Eiter. Die Mündung der Haarfollikel zeigt keine besondere Alterationen. In direkter Fortsetzung mit dem Plakard, zwischen diesem und dem rechten Ohr, existiert eine vollständige kahle Narbenstelle.

In der hinteren Halsportion, etwas unterhalb des Plakards, findet man zwei kleine, im Zentrum von einem Haar durchbohrte Pusteln.

Eine Besonderheit, die sofort die Aufmerksamkeit anzieht und worauf ich später zurückkommen werde, zeigen die in den von der Dermatose verschonten Zonen gelegenen Haare, die dicht stehen und starr sind wie Borsten.

Auf der ganzen übrigen Körperfläche entdeckt man nichts besonderes, abgesehen von zwei Stellen von Leukoplakie auf der Mundschleimhaut in Korrespondenz der Lippenkommissuren.

Von den Lymphdrüsen sind leicht vergrößert nur die rechte präaurikulare und die rechte supraklavikulare.

Wie aus der Anamnese und dem Status praesens hervorgeht, stellte sich die Diagnose alles andere als leicht dar. — Der chronische, rein serpiginöse Verlauf der Erkrankung konnte an eine tertiäre Syphilis denken lassen, aber gegen diese Hypothese sprachen *a*) die ganze Anamnese, die absolut negativ in dieser Hinsicht war, *b*) die Oberflächlichkeit der Ulzerationen und das Fehlen steil abfallender, stark infiltrierter Ränder, *c*) die ausschließliche Lokalisation auf behaarter Kopfhaut und Stirn während 32 Jahren, *d*) die absolute Wirkungslosigkeit des JK. Auch die Wassermannsche Reaktion, die gänzlich negativ ausfiel, trug dazu bei, die Diagnose auf Syphilis definitiv auszuschalten. — Zu gunsten der Diagnose Tuberkulose sprachen nur das granulomatöse Aussehen des Grundes der Ulzerationen und die relative Leichtigkeit, mit der diese infolge mechanischer Insulte bluteten, aber diese beiden Charaktere verloren viel von ihrem Wert, wenn man den eminent chronischen Verlauf der Krankheit in Betracht zog, den Allgemeinzustand des Kranken, der in dieser außerordentlich langen Zeit immer sehr gut geblieben war, das lebhaft rote und rot-violette Kolorit der Läsionen, ihr multiples Vorhandensein und ihre Lokalisation. Auf jeden Fall nahm ich in zahlreichen Präparaten, die ich in der Folge beschreiben werde, die Untersuchung auf Tuberkelbazillen mit der Methode von Ziehl und mit der von Much für die homonymen Körnchen vor, eine Untersuchung, die resultatlos verlief; ich stellte die Pirquetsche Probe an, die negatives Ergebnis hatte, und ich inokulierte das Produkt des Kurettements der Ulzerationen bei drei Meerschweinchen, die nach vier Monaten geopfert keine Spur von tuberkulösen Alterationen zeigten.

Obschon die Hypothese einer Mykose nur sehr geringe Wahrscheinlichkeit darbot, so machte ich doch in dem Gedanken an das vielfältige



Aussehen, das die Mykosen haben können, zahlreiche Übertragungen von Stückchen des Geschwürsgrundes auf Sabouraudschen Nährboden, die entweder steril blieben oder zur Entwicklung des Staphylococcus aureus führten.

Erst der weitere Verlauf der Krankheit lieferte mir die Lösung des Problems insofern, als ich Gelegenheit hatte, einige Läsionen in ihrem Beginn zu überraschen und ihre Evolution zu verfolgen.

Bei dem Kranken, der sich für einen Monat entfernt hatte, fanden sich bei seiner Rückkehr an der hinteren Halsgegend fünf Knötchen von der Größe etwa eines Pfefferkorns, von dunkelroter Farbe, identisch der der Plakards, von harter Konsistenz, die an ihrer Spitze einen weißlichen, im Zentrum von einem Haar durchbohrten Punkt zeigten, der aus einer kleinen subepidermoidalen Ansammlung von Eiter bestand. Zwei von diesen in ziemlicher Entfernung von dem Plakard gelegenen Effloreszenzen befanden sich auf normaler Haut, die anderen drei dagegen standen durch eine kleine Portion ihres Randes in Kontinuitätsbeziehung mit der Peripherie des Plakards, von dem sie auf diese Weise direkt einen Teil ausmachten.

Einige Tage später konstatierte ich, daß in diesen letzten Effloreszenzen die die Ansammlung von Eiter bedeckende Epidermis verschwunden war, und daß an ihrer Stelle sich drei Ulzerationen befanden, die nach und nach in den folgenden Tagen peripher und in die Tiefe sich ausdehnend, schließlich mit den an der Oberfläche des Plakards schon existierenden konfluierten.

Aus der Beobachtung dieser Tatsachen, die ich später in derselben Art sich wiederholen sah, ging zur Evidenz hervor, daß die Elementarläsionen der Dermatose aus diesen follikulären Pusteln gebildet waren, die in der oben beschriebenen Weise sich modifizierend, zur Bildung der komplizierten, auf der behaarten Kopfhaut verstreuten Läsionen Veranlassung gaben.

Das Aussäen des Inhaltes noch geschlossener Pusteln auf Agar führte zur ausschließlichen Entwicklung von Kolonien des Staphylococcus aureus.

Da ich das Glück hatte, den Kranken eine Reihe von Monaten in Beobachtung zu halten, konnte ich unschwer die außerordentliche Resistenz der Läsionen den verschiedensten Behandlungsarten gegenüber konstatieren. Zuerst empfahl ich eine folgendermaßen zusammengesetzte Salbe: Ungt. diachylon Hebra 80·0, Ichthyol 20·0, Methyl. salicyl. 5·0. Nach wenigen Tagen zeigte sich eine bemerkenswerte Besserung; die Schwellung, Rötung, eitrige Sekretion und der Pruritus nahmen bedeutend ab, so daß man sich auf dem Wege zur Heilung glaubte, als von einem Tage zum anderen die entzündlichen Symptome noch heftiger als vorher wieder auftraten und so einen Behandlungswechsel erforderlich machten.

Von jetzt an versuchte ich die Applikation von Pasten und Salben mit Schwefel und Ichthyol zuerst in schwacher, dann in starker Konzentration, verwandte Umschläge mit Hermitin, Salben von JK, Pinselungen



mit Jodtinktur dreimal wöchentlich, aber immer mit demselben Resultat: erhebliche Besserung im Anfang, dann Rezidiv. Endlich verzichtete der Kranke, müde von all diesen nutzlosen Versuchen, nach fünfmonatlicher Kur auf jegliche Behandlung.

Als ich ihn nach weiteren fünf Monaten wieder sah, konstatierte ich keine Modifikationen von wesentlicher Bedeutung. Die Läsion der Schläfengegend war etwas mehr abgeflacht, aber zwei andere analoge Läsionen hatten sich in unmittelbarer Nachbarschaft gebildet; die der behaarten Kopfhaut sahen wenig geschwollen und gerötet aus und schienen auf dem Wege der Rückbildung zu sein: der Plakard des Nackens dagegen hatte sich etwas nach links über die Medianlinie hin ausgedehnt und war beträchtlich infiltriert und gerötet; einige der alten Ulzerationen jedoch, die ihn bedeckten, waren epithelisiert.

Zu dem Zwecke, den Prozeß auch von anatomisch-pathologischem Gesichtspunkte aus zu studieren, exzidierte ich zwei Stücke und zwar ein follikuläres Knötchen des Halses, das an der Spitze einen gelben, von einem Haar durchbohrten Punkt zeigte, und ein Stück des Plakards des Nackens.

Follikuläres Knötchen. Der Haarfollikel und das umgebende Gewebe bieten bemerkenswerte Alterationen dar. Die Höhle des Follikels, die keine Spur von Haar zeigt, enthält eine große Quantität polymorpher Leukozyten, unter denen man zahlreiche eosinophile sieht. Diese infiltrieren dicht die Wurzelscheiden und vereinigen sich an verschiedenen Stellen in Haufen, indem sie kleinste Abszesse bilden. In bezug auf die Intensität der Entzündungsphänomene bemerkt man die partielle oder totale Isolierung einzelner Epithelzellen infolge des Verschwindens der Stacheln von ihrer Oberfläche, und dann erwerben die Zellelemente eine rundliche Form, die an die Corps ronds der Darierschen Krankheit erinnert. In einigen von ihnen ist der Kern färbbar, in anderen dagegen nimmt er nicht mehr die Kernfarben an. Bei anderen beobachtet man eine direkte Kernteilung, wodurch die Zelle 3—4 neben einander liegende Kerne enthält. Diese so alterierten Elemente beobachtet man sowohl an der inneren Oberfläche des Follikels als auch im perifollikulären Gewebe, mitten zwischen den Eiterkörperchen, wo sie ganz besonders in den mit polychromem



Methylenblau-Tanninorange gefärbten Präparaten wegen der lebhaft gelben, von ihnen angenommenen Farbe hervortreten.

In der tiefen Portion des Follikels sind die polymorphen Leukozyten so zahlreich und kompakt, daß sie eine ausgedehnte Bresche in den Wurzelscheiden geöffnet haben, wodurch der endo- und extrafollikuläre Abszeß, von dem ich bald sprechen werde, miteinander kommunizieren. Genau in Korrespondenz dieser Kontinuitätslösung enthalten einige Epithelzellen mehrere Kerne, eine Besonderheit, die für einen Regenerationsversuch von seiten der in sito gebliebenen Elemente spricht, analog dem Verhalten, wie man es bei den Wunden der Haut findet.

Beträchtlich sind auch die Alterationen des perifollikulären Gewebes.

Die vom entzündlichen Prozeß befallene Zone hat eine fast rundliche Gestalt und sticht, bei schwacher Vergrößerung beobachtet, scharf ab gegen das umgebende normale Gewebe wegen des großen Reichtums an Zellelementen und des fast absoluten Mangels elastischer Fasern.

Bei starker Vergrößerung beobachtet man, daß in unmittelbarer Nachbarschaft des Follikels, besonders entsprechend seiner tiefen Portion, nur polymorphe, gegen einander gedrängte Leukozyten mit fragmentiertem Kern existieren, daß diese jedoch, je mehr man sich von dieser Zone entfernt, um so weniger zahlreich werden, während an ihre Stelle ein aus jungen Bindegewebszellen und Riesenzellen bestehendes Granulationsgewebe auftritt. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß dort, wo die polymorphen Leukozyten reichlich sind, die jungen Bindegewebszellen in ihrem Protoplasma 1—3—8 polynukleäre Leukozyten enthalten, von denen einige gut konserviert sind, andere Kerne in mehr oder weniger vorgerückter Karyorhexis oder Karyolysis zeigen, andere schließlich vollständig aufgelöst, zu einer kleinen körnigen Anhäufung reduziert sind. Die Bindegewebselemente zeigen in diesem letzten Falle innerhalb ihres Protoplasmas eine Zahl von Vakuolen, die der Zahl der ursprünglich enthaltenen Leukozyten entspricht, so daß, wenn die Vakuolen zahlreich sind, das Protoplasma ein retikuläres Aussehen annimmt. Die Riesenzellen sind zahlreich, vorwie-

gend gegen die äußere Zone des entzündlichen Knötchens hin gelegen, meist in Nestern angeordnet, sie haben rundliche oder ovale Form und sie sind mit 10—20—25 an der Peripherie liegenden Kernen versehen. Einige in der Nachbarschaft des Hypoderms enthalten Fragmente elastischer Fasern, andere polymorphe Leukozyten, zuweilen in solcher Quantität, daß diese ein Abszeßchen innerhalb des Protoplasmas bilden. Hier und da finden sich einige Riesenzellen, die eine Zelle der Wurzelscheiden einschließen. Von dem ursprünglichen Bindegewebe und elastischem Gewebe bleiben nur wenige Spuren. Von den übrig gebliebenen elastischen Fasern sind einige in Riesenzellen eingeschlossen; diejenigen, die noch frei im Gewebe liegen, sehen zerstückelt aus.

An der Peripherie dieses Knötchens existiert innerhalb des Granulationsgewebes ein anderer Haarfollikel, dessen gegen den Abszeß gewandte Fläche reichlich mit Eiterkörperchen infiltriert ist, während die nach dem normalen Gewebe gerichtete Fläche deren nur eine geringe Quantität enthält. Diese ungleiche Verteilung von Leukozyten in den Follikelwandungen hat, wie wir später sehen werden, eine gewisse Bedeutung, da sie demonstriert, daß dieser zweite Follikel nicht der Sitz eines dem oben beschriebenen gleichen entzündlichen Prozesses ist, sondern daß die Anwesenheit von polymorphen Leukozyten in seinen Wandungen einfach auf eine Diffusion per contiguitatem der Perifollikulitis zurückzuführen ist, die sich um das erste Haar herum entwickelt hat.

Das entzündliche Knötchen ist ziemlich scharf abgegrenzt von den Bündeln des umgebenden Gewebes, in dem die zahlreichen elastischen Fasern fast ausschließlich die Elazinreaktion geben und in dem die Blutgefäße von einem dichten Mantel mono- und polynukleärer Leukozyten eingehüllt sind.

Die histologische Untersuchung des aus dem Plakard des Nackens exzidierten Stückes ergab folgenden Befund:

Die Alterationen sind auf Epidermis und Korium beschränkt; das Hypoderm dagegen nimmt an dem Prozeß nur einen ganz geringen Anteil.



Im ganzen Korium, aber besonders in den tieferen Schichten bemerkt man Knötchen, die an einigen Stellen durch das umgebende Bindegewebe scharf abgegrenzt sind, von rundlicher Gestalt, an anderen Stellen in größerer oder geringerer Ausdehnung konfluierend und aus gegeneinander gedrängten Elementen verschiedener Natur bestehend, nämlich aus Riesenzellen, spindelförmigen Bindegewebszellen mit blasenartigem Kern, aus zahlreichen mononukleären Zellen, Plasmazellen, eosinophilen Leukozyten und wenigen polymorphen Leukozyten.

Die Riesenzellen, die in allem den Langhansschen ähnlich sind, finden sich in äußerst großer Zahl, haben körniges Protoplasma und einen Kranz von dicht bei einander an der Peripherie der Zellen gelegenen Kernen. Sie erreichen bedeutende Dimensionen und einige von ihnen enthalten Residuen von polymorphen Leukozyten, Stückchen elastischer Fasern, und in ganz seltenen Fällen Haarreste. Die eingeschlossenen elastischen Fasern zeigen sehr merkwürdige Alterationen, die sie zuweilen schwierig erkenntlich machen und die von Lombardo[1]) gründlich studiert worden sind. Sie nehmen eine Struktur an, die man mit derjenigen der nervösen Markfasern vergleichen kann; sie erscheinen in der Tat aus einer regelmäßigen zylinderförmigen Membran gebildet, die sich mit van Gieson rot, mit Hämalaun blau, mit Giemsa weinrot färbt, und die einen Raum abgrenzt, der im Zentrum in seiner ganzen Länge von einem regelmäßigen Faden durchzogen wird, der mit van Gieson blaurote, mit Hämalaun blaue und mit Giemsa dunkelviolette Farbe annimmt. Der zwischen der Membran und dem zentralen Faden befindliche Raum erscheint ungefärbt, mit welcher Methode man auch das Präparat behandeln mag. Zuweilen zeigt der Faden deutliche Kontinuitätslösungen, die sich in regelmäßigen Intervallen folgen, so daß er aus Segmenten analog denen der Myzelien zusammengesetst erscheint. Manchmal erscheint die ganze Faser enorm geschwollen und nimmt so einen großen Teil der Riesenzelle ein, in der sie eingeschlossen ist.

Nach der Epidermis hin beobachtet man, daß die Papillen sehr verlängert sind, ödematös, mit enorm erweiterten Blutge-

---

[1]) Giornale ital. d. malattie veneree e della pelle. Bd. XL. 1905.

fäßen und Lymphräumen, und daß sie besonders an ihrer Basis reichlich mit mononukleären, polynukleären, eosinophilen Leukozyten und Plasmazellen infiltriert sind. Die Epidermis bietet eine sehr bedeutende Akanthose dar, hier und da eine beträchtliche atypische Proliferation und an einzelnen seltenen Stellen Parakeratose; in den interzellulären Räumen liegen polynukleäre und eosinophile Leukozyten in größerer oder geringerer Quantität je nach dem Grade der darunter befindlichen Infiltration. An einigen Punkten, in Korrespondenz mit dem Papillarkörper, dringen die polymorphen Leukozyten sehr reichlich in die interzellulären Räume der Epidermis ein, vereinigen sich an vielen Stellen, in dem sie Abszeßchen bilden, die von den abgeplatteten, auseinander gezogenen Epithelzellen begrenzt sind. An anderen Stellen endlich, wo der Prozeß sein Intensitätsmaximum erreicht, werden die Epidermis und der Papillarkörper vollständig zerstört, und ihr Detritus bildet, vermischt mit den sehr zahlreichen degenerierten polymorphen Leukozyten und mit von Hämorrhagien stammenden roten Blutkörperchen eine an der Oberfläche der Haut liegende nekrotische Anhäufung.

Auf diese Art entstehen die Eiterung, die Ulzerationen und die Krusten, welche die Besonderheiten der in Rede stehenden Dermatose bilden.

Eine Besonderheit, die sich dem Auge des Beobachters sofort aufdrängt, besteht in der Erhaltung der Haarfollikel und Talgdrüsen auch dort, wo die Gewebsläsionen stärker ausgesprochen sind. Abgesehen von einer spärlichen Infiltration polynukleärer Leukozyten in den Follikelwandungen bemerkt man keine Alteration. Diese Tatsache, die mit den Daten der klinischen Beobachtung völlig im Einklang steht, ist von der größten Bedeutung, da sie den Entwicklungsmodus des Prozesses erklärt. Zur Unterscheidung von dem, was bei der gewöhnlichen Sykosis vorkommt, bei der die Haare Sitz von Vereiterung werden, folgt hier der ursprünglichen Follikulitis und Perifollikulitis keine Suppuration der umgebenden Haarfollikel, im Gegenteil — der entzündliche Prozeß, der ursprünglich den Follikel betroffen hat, dehnt sich wohl allmählich in die Umgebung aus, aber er gestattet für lange Zeit die Persistenz der

benachbarten, fast nicht alterierten Haarfollikel und der damit verbundenen Talgdrüsen. Da nun die Follikulitis, die den Ausgangspunkt des Prozesses darstellt, in kurzer Zeit mit der Elimination des Haares erlischt, während die Perifollikulitis bestehen bleibt, sich sogar ausdehnt und einen chronischen Verlauf annimmt, so versteht man, wie bei den Plakards, die ihren Ursprung haben in der Konfluenz der einzelnen entzündlichen Knötchen, fast alle Haare klinisch und histologisch keine bemerkenswerten Alterationen zeigen. Ich habe gesagt „fast alle Haare“ und nicht alle, weil es bei der Untersuchung des Kranken in einer Periode der Ausdehnung der Affektion vorkommen kann, daß man an der Peripherie des Plakards einzelne Pusteln von noch manifester Follikulitis entdeckt, wie ich, abgesehen von der klinischen Beobachtung, auch einmal anatomisch-pathologisch festzustellen Gelegenheit hatte.

Nach allem, was ich auseinandergesetzt habe, begreift man, wie schwierig oder fast unmöglich es ist, die Diagnose an Läsionen im vorgerückten Stadium zu stellen, da sie wie Ulzerationen auf infiltrierter Basis aussehen und nicht mehr die Elementarläsion, d. h. die follikuläre Pustel zeigen.

Wenn man nun den Verlauf der Dermatose auf Grund der klinischen und anatomisch-pathologischen Daten zusammenfaßt, so sieht man, daß sie mit einer Follikulitis beginnt, die zur Elimination des Haares führt, und mit der eine ausgedehnte Perifollikulitis einhergeht mit der Bildung von Granulationsgewebe und Riesenzellen an der Peripherie des Abszesses, in Beziehung zum umgebenden Gewebe. Zu diesem Knötchen von Perifollikulitis gehören natürlich die unmittelbar umgebenden Haare, die jedoch zum Unterschied von dem, was bei der gewöhnlichen Sykosis vorkommt, ihrerseits nicht Elektionssitz suppurativer Prozesse werden, sondern in dem entzündlichen Gewebe eingepflanzt bleiben, ohne an ihrer Basis irgend eine Alteration zu zeigen. Analoge Knötchen von Follikulitis und Perifollikulitis bilden sich hier und da in der Nachbarschaft, Knötchen, die miteinander konfluieren, indem sie so zur Bildung mehr oder weniger ausgedehnter Plakards von lebhaft roter, rot-violetter Farbe, von teigiger Konsistenz, die auf den

unterliegenden Schichten beweglich sind, Veranlassung geben. In derselben Zeit treten an die Stelle der ursprünglichen follikulären Ansammlungen von Eiter infolge der fortwährenden und reichlichen Diapedese polynukleärer Leukozyten, die das Korium und die Epidermis zerstören, Ulzerationen, die zuerst klein, nach und nach sich ausdehnen und konfluieren, bis sie beträchtliche Portionen des Plakards einnehmen. Diese Ulzerationen bedecken sich mit Krusten von schmutziggelber, zuweilen bräunlicher Farbe, die aus mit Blut vermischtem ausgetrocknetem Eiter bestehen.

Nach einer Persistenz von Monaten und auch von Jahren, mit wechselnden Remissionen und Exazerbationen der entzündlichen Symptome, bedecken die Läsionen sich allmählich mit Epithel, flachen sich ab durch die Sklerose, der das Granulationsgewebe unterliegt, und welche die Atrophie der Haarfollikel bedingt, so daß zum Schluß narbige, weißliche, fast vollkommen haarlose Stellen zurückbleiben. Die Dermatose folgt einem serpiginösen Verlauf; ihre Ausbreitung findet statt durch die Entstehung neuer Effloreszenzen um die in Involution befindlichen Läsionen herum.

Diagnose. Mit welcher Varietät von chronischer Follikulitis kann man die in Rede stehende Krankheit identifizieren?

Die lupoide Sykosis hat zwar mit der von mir beschriebenen Form den chronischen Verlauf, die progressive zentrifugale Ausdehnung und die zentrale Vernarbung mit einer totalen Atrophie des Haar-Talgdrüsensystems gemeinsam, aber sie unterscheidet sich davon durch das fast konstante Vorhandensein von Pusteln mit rein follikulärem Sitz und durch das Fehlen von Ulzerationen, die dagegen die hervorspringendste Eigentümlichkeit in meinem Falle darstellen.

Das Aknekeloid ist leicht zu unterscheiden wegen der Bildung harter, unregelmäßiger Knoten und wegen der absolut fehlenden Tendenz zur Ulzeration.

Wegen des Fehlens ausgedehnter Ulzerationen unterscheidet sich auch jene von Lang beschriebene Varietät von Follikulitis, die von ihm Dermatitis follicularis et perifollicularis conglobata genannt wurde und die mit der Bildung kleiner blauroter, follikulärer, indolenter Knötchen beginnt, die bis



bohnengroß werden, zentral zerfallen, fluktuierend werden, perforieren und blutigeitrige Flüssigkeit entleeren. Wo die Knötchen zu Gruppen gehäuft sind, können tiefe, die Haut unterminierende Herde zurückbleiben.

Eine Form, die eine gewisse Analogie mit der in Rede stehenden hat, ist die von Unna beschriebene und später von Sack studierte Ulerythema sycosiforme genannte Affektion. Diese Dermatose hat mit der meinigen gemein die Lokalisation, den Zustand bedeutender Irritation der Haut, die serpiginöse Ausbreitung, den eminent chronischen Verlauf, das hartnäckige Versagen den verschiedenen therapeutischen Versuchen gegenüber. Sie unterscheidet sich jedoch davon wegen verschiedener Charaktere; vor allem wegen der Art ihres Anfanges, da ihre Elementarläsion anstatt von einer Pustel von einem erythematösen Fleck gebildet ist, der allmählich sich ausdehnend zur Atrophie und Alopekie führt; die Pusteln, die in einer vorgerückten Periode der Krankheit auftreten, sind rein akzidentell und durch Staphylokokken hervorgerufen.

Die einzige Form, die wahrscheinlich mit der meinigen identifiziert werden kann, ist die von Janovsky unter dem Namen Perifolliculitis necrotica beschriebene Hauterkrankung.[1]) Ich gebe hiermit eine kurze Zusammenfassung des von dem Autor beobachteten Falles. Die Krankheit besteht seit acht Wochen. Sie ist auf den beiden Seiten des Gesichtes, im Bart lokalisiert. Die Haut erscheint an den erwähnten Gegenden infiltriert und zwar ziemlich starr, teilweise über der Basis nicht verschiebbar, durch starkes konsekutives Ödem an den Knochen wie angelötet. In der Mitte und auf der Höhe des Infiltrates zeigt sich beiderseits (rechts und links) ein tiefes, stellenweise kraterförmiges Geschwür, welches sich aus einzelnen, sinuösen, peripher sich apponierenden Geschwüren zusammensetzt. Die Ränder sind unregelmäßig gebuchtet, teilweise unterminiert, teils sind dieselben starr infiltriert und fallen steil zur Basis des Geschwüres herab. Das Geschwür sezerniert stark einen konsistenten, mit nekrotischen Gewebsfetzen gemischten Eiter, auch bedecken ähnliche Fetzen fest

[1]) Internationaler Atlas seltener Hautkrankheiten. 1894.

adhärierend den Geschwürsgrund. An einzelnen Stellen dringt die Sonde tief in das Unterhautzellgewebe. In der Umgebung des Geschwüres und angrenzend an dasselbe finden sich kleinere Geschwürchen von Stecknadelkopf- bis Linsengröße von gleicher Beschaffenheit wie die größeren oben beschriebenen, nebstdem kleinere Infiltrate, von denen einige den Typus der Sykosis präsentieren, andere genau dasselbe Aussehen haben, denselben Verlauf durchmachen, aber topographisch an kein Haar gebunden sind.

Wie man sieht, nähert sich dieses klinische Bild sehr dem von meinem Kranken dargebotenen; die einzigen Unterschiede zeigen sich in der Lokalisation der Dermatose und in der Tiefe der Ulzerationen, die in meinem Falle ziemlich oberflächlich sind, während sie in dem von Janovsky an einigen Stellen bis zum subkutanen Gewebe dringen. Aber wenn ich auch von dieser Tatsache absehe, so halte ich mich nicht für autorisiert, in absoluter Weise die beiden Formen zu identifizieren, weil in der Beschreibung des oben genannten Autors einige wichtige Daten fehlen, nämlich der histologische Befund, die lange fortgesetzte Beobachtung des Verlaufes der Dermatose und endlich das Verhalten dieser den therapeutischen Mitteln gegenüber.

Indem ich die Frage der Identität der beiden Formen unentschieden ließ, habe ich mich bemüht, der von mir beobachteten Dermatose eine Bezeichnung zu geben, die ihre Hauptcharaktere synthetisch zusammenfaßt, und ich habe die Bezeichnung „Folliculitis et Perifolliculitis ulcerans serpiginosa" gewählt, die nach meiner Ansicht dem Zwecke entspricht.

Ätiologie und Pathogenese. Wenn wir jetzt zur Ätiologie des Prozesses übergehen, so sehen wir, daß man drei Hypothesen aufstellen kann, nämlich:

1. daß ein bis jetzt unbekannter Mikroorganismus ursprünglich zu einer chronischen Entzündung mit der Bildung von Granulationsgewebe geführt habe, und daß sekundär die vom Staphylococcus aureus hervorgerufene Suppuration hinzugekommen sei;

2. daß ein unbekannter Mikroorganismus gleichzeitig zwei Formen des entzündlichen Prozesses veranlaßt habe, nämlich die Bildung von Granulationsgewebe und die Suppuration;



3. daß der Staphylococcus aureus die ursprüngliche und einzige Ursache des ganzen Prozesses sei.

Mit der ersten Hypothese würde das anatomische Bild übereinstimmen, das diejenigen Läsionen darbieten, welche schon ihre volle Entwicklung erreicht haben. In diesem Bilde finden wir *a*) eine diffuse und dichte kleinzellige Infiltration und die Bildung eines Granulationsgewebes mit Riesenzellen, *b*) eine Suppuration, die nicht einförmig und oberflächlich in Beziehung zur Ausbreitung und Tiefe des Granulationsgewebes verteilt ist.

Diesem Bilde gegenüber scheint es annehmbar, daß eine erste Ursache zu dem ausgedehnten Infiltrat und zu der reichlichen Produktion von Granulationsgewebe geführt, und daß eine sukzessive Ursache, der Staphylococcus aureus, die Suppuration hervorgerufen habe.

Diese Interpretation wird jedoch als irrig demonstriert durch das Studium der Elementarläsion, die in einem suppurativen. im Haarfollikel lokalisierten Prozeß mit folgender Granulationsbildung von seiten des umgebenden Bindegewebes besteht.

Die zweite Hypothese erscheint wahrscheinlich in Anbetracht der Fähigkeit einiger pathogener Agentien, z. B. des Sporotrichon Beurmannii, gleichzeitig Suppuration und Granulationsgewebe hervorzurufen. Wenn man sich jedoch an diese Hypothese halten will, so ist man in unserem Falle gezwungen, die Existenz eines bis jetzt unbekannten Keimes anzunehmen, da ja alle Kultur-, Färbungs- und Übertragungsversuche auf Tiere negatives Resultat hatten.

Es bleibt zuletzt noch übrig, die dritte Hypothese ins Auge zu fassen, daß nämlich das pathogene Agens der Dermatose der Staphylococcus aureus sei.

Zu gunsten dieser Hypothese spricht in erster Linie das Aussehen der Elementarläsion, die vollständig analog ist derjenigen der gewöhnlichen Sykosis, deren Ursprung durch Staphylokokken außer Zweifel steht, und in zweiter Linie die Tatsache, daß aus der noch geschlossenen Pustel der Staphylococcus aureus in Reinkultur isoliert wurde. Um die Wahrheit zu sagen, glaube ich diesem zweiten Argument keinen absoluten Wert beimessen zu dürfen, da es ja bekannt ist, daß der

Staphylokokkus sehr leicht durch die Bläschen und Blasen bedeckende Epidermis eindringen und sich mit großer Schnelligkeit in der in diesen enthaltenen Flüssigkeit vermehren kann, derart, daß er die Überhand über die anderen Keime gewinnt oder ihre Demonstration schwierig gestaltet. Wenn jedoch die Anwesenheit des Staphylococcus aureus an und für sich auch nicht ausreichend ist, die Ätiologie der von mir beschriebenen Läsion festzustellen, so hat sie nichtsdestoweniger eine gewisse Bedeutung, da sie mit dem ätiologischen Befunde der Sykosis übereinstimmt, die ohne Zweifel von klinischem und anatomischem Gesichtspunkte aus eine Affinität mit der beschriebenen Elementarläsion hat.

Anderseits kann das anatomisch-pathologische Bild, das komplizierter ist als das gewöhnlich durch den Staphylokokkus hervorgerufene, seine Erklärung finden im Zusammenwirken nicht infektiöser mit infektiösen Ursachen; ich will damit nämlich sagen, daß die Residuen der Zerstörung der Haare und der elastischen Fasern, die im Entzündungsgebiet zerstreut sind, dazu beigetragen haben können, den Prozeß, der im Follikel begonnen hat, in die Länge zu ziehen und um den Follikel herum sich ausbreiten zu lassen und ihm einen vorwiegend produktiven Charakter zu geben. Daß wirklich zahlreich vorhandener resistenter Gewebsdetritus wie kleine Fremdkörper gewirkt habe, wird durch den Reichtum an Fragmenten elastischer Fasern und Haare in den Körpern von Riesenzellen, die in allem den Fremdkörperriesenzellen ähnlich sind, demonstriert.

Es bliebe noch übrig genau zu bestimmen, weshalb in meinem Falle der entzündliche Prozeß einen so außergewöhnlichen Verlauf gehabt habe. Diese Frage kann nur partiell und auf hypothetischem Wege entschieden werden, und deshalb will ich mich beschränken, auf eine besondere Bedingung des gegenwärtigen Falles hinzuweisen, die den Verlauf des entzündlichen Prozesses beeinflußt haben kann, nämlich auf die Anwesenheit von kurzen, borstigen und dichten Haaren, die infolge der ihnen mitgeteilten Bewegungen eine mechanische andauernde Irritation in dem vom Staphylokokkus befallenen Gewebe unterhalten haben können und so der Entzündung



einen chronischen Charakter verliehen haben, der weniger stürmisch war als der initale und der geeignet war, die Ernährungsalterationen der Gewebe (Ulzerationen, Zerstörung von elastischen Fasern und Haaren) und die Bildung des Granulationsgewebes zu begünstigen. Die Hypothese des Einflusses der borstigen, dichten Haare bei den entzündlichen Prozessen der Haut ist schon von Scheuer[1]) in Beziehung auf die Dermatitis papillaris capillitii und von Vignolo-Lutati[2]) in Beziehung auf die Cutis verticis gyrata in Betracht gezogen worden.

Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. J. Ullmann, Rom.

---

[1]) Monatshefte für praktische Dermatologie. Bd. LI. Nr. 7. 1910.
[2]) Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. CIV. 3. Heft. 1910.

Aus der k. k. dermatologischen Klinik von Prof. Łukasiewicz in Lemberg.

Über die Pemphigusbehandlung mit Chinininfusionen.

Von

Dr. **Roman v. Leszczyński,**
Assistenten der Klinik.

Das Chinin wurde im Jahre 1890 von Mosler gegen Pemphigus empfohlen. Seit mehr als zehn Jahren werden die meisten Pemphigusfälle an unserer Klinik mit Chinin behandelt. Außerdem kommen natürlich entsprechende Lokalbehandlung und eventuell Kardiaka in Betracht. Der günstige Einfluß des Chinins auf den Pemphigusverlauf läßt sich oftmals nicht leugnen. Die Arbeiten von Bruck belehrten uns über den günstigen Einfluß von Aderlaß mit nachfolgender Kochsalzinfusion bei manchen Hautkrankheiten. Die Salvarsanära machte uns mit der Technik der intravenösen Infusionen vertraut. Nun lag schon der Gedanke nahe, Chinininfusionen bei Pemphigus zu versuchen. Da die Klinik über entsprechendes Material verfügte, wurde bei 3 Kranken die neue Behandlung eingeleitet. Wir gebrauchten zu Infusionen den bequem zu handhabenden Apparat nach Hauptmann. Die Chininlösung wurde nach Angabe von Prof. Popielski folgendermaßen zubereitet: Rp. Chinin muriat. 1·00, Natrii chlorati purissimi 1·70, Aquae dest. 200·00. 20 *ccm* dieser Lösung enthalten 0·10 chinin. muriat. Zur Durchspülung und sonstigen Manipulationen



wurde 8·5$^0/_{00}$ Kochsalzlösung angewandt. Es sei mir gestattet, die Krankheitsgeschichten anzuführen:

1. Samuel R., 28 Jahre alt, mosaisch, ledig, Friseur. Am 21./XII. 1911 in die Klinik aufgenommen.

Anamnese: Der Kranke hat Morbilli und Gonorrhoe überstanden. Die Haut- und Munderscheinungen traten bei demselben vor 1$^1/_2$ Jahren auf; heilten jedoch recht bald ab. Das erste Rezidiv kam vor 4 Monaten und wurde im israelitischen Spital mit Erfolg behandelt. Vor 8 Wochen erschien das Leiden in der früheren Form zum dritten Male. Der Kranke beklagt sich über schmerzhaftes Brennen im Munde und Schlunde, welches ihm besonders beim Essen und Trinken peinlich wird. Sonst fühlt er sich gesund.

Status praesens: 21./XII. 1911. Am Körper, Vorderarmen und Schenkeln sind vereinzelte braune Flecke von verschiedener Größe zu sehen, die nach Angabe des Patienten den abgeheilten Blasen entsprechen; eine ausgesprochene Narbe ist an den Flecken nicht zu konstatieren. Rings um den Mund finden wir dicke Krusten; nach Entfernung derselben kommen nässende erodierte Stellen zum Vorschein. Ebensolche Erosionen finden sich an den Lippen. Auf dem harten Gaumen und Gaumenbögen sehen wir einzelne Bläschen, exfoliierte Stellen und eine ziemlich diffuse, oberflächliche Schleimhautnarbe. In den inneren Organen, im Urin nichts Abnormes. Gewicht 55$^1/_2$ *kg*.

28./XII. 1911. In den letzten Tagen beobachteten wir eine Verschlimmerung und zwar eine Ausbreitung der Exfoliationen im Munde, zwei Blasen am Körper und eine fast kronengroße Erosion um die Harnröhrenmündung herum. Erste Infusion von 0·6 Chinini muriat. in 170 *ccm* Kochsalzlösung. Kein Fieber. Am nächsten Morgen subjektive Besserung.

30./XII. 1911. Zweite Infusion von 0·75 Chinini in 220 *ccm*.

1./I. 1912. Die Exfoliationen im Munde und auf der Eichel vollkommen überhäutet. Die Blasen am Körper trocknen ein.

2./I. 1912. Dritte Infusion von 0·9 Chinini in 230 *ccm*. Unmittelbar nachher leichter Schwindel, Druckgefühl im Kopfe und leichte Pulsbeschleunigung, die nach einer Stunde vergingen. Kein Fieber, kein Eiweiß im Urin.

4./I. 1912. Vierte Infusion von 0·9 Chinini in 230 *ccm*.

6./I. 1912. Absolut keine Krankheitserscheinungen. Spur von Eiweiß im Harn.

7./I. 1912. Fünfte Infusion von 0·9 Chinini in 230 *ccm*. Kein Eiweiß.

9./I. 1912. Sechste Infusion von 0·95 Chinin in 240 *ccm*.

10./I. 1912. Der Patient verläßt symptomlos die Klinik. Gewicht 56$^1/_2$ (+ 1 *kg*).

25./I. 1912. Der Patient meldete sich zur Kontrolle. Es wurden jedoch keine Erscheinungen gefunden.

2. David S., 51 Jahre alt, mosaisch, verheiratet, Kaufmann. Der Patient erschien zum ersten Male am 28./I. 1910 in der Klinik. Die Haut-

krankheit sollte damals vor 6 Monaten am behaarten Kopfe begonnen haben. Bei der Aufnahme waren Krusten, Erosionen, Blasen am Kopfe, am Gesicht, im Munde, am Nacken und über dem Sternum sichtbar. Der Patient wurde innerlich mit Chinin (0·3 × 3—6 mal täglich), äußerlich mit Borsalbenverbänden, Bädern, im Munde mit Lapispinselungen, H_2O_2 als Gurgelwasser behandelt.

Am 15./III. wurde er symptomlos entlassen, da seit längerer Zeit keine neuen Blasen auftraten. Kurze Zeit darauf stellte er sich (am 18./V. 1910) wieder ein; er hatte ein Rezidiv auf den früher beschriebenen Stellen. Hauptsächlich war jedoch die Mundschleimhaut ergriffen. Der Kranke bot immer noch das Bild eines Pemphigus vulgaris dar. Unter geeigneter Behandlung bedeckten sich in der Klinik die exfoliierten Stellen bald mit Epithel, so daß er schon am 28./V. 1910 die Klinik verließ.

Ein Jahr später (13./I. 1911) sahen wir den Kranken zum dritten Male. Damals konnten wir schon die Tendenz zum Übergang in Pemphigus foliaceus feststellen. Außer Kopf, Gesicht und Mund waren auch andere Körperteile stark ergriffen. Am Rücken und auf der Brust waren zahlreiche schlaffe Blasen und ziemlich ausgedehnte Exfoliationen vorhanden; um die Analöffnung schmerzhafte Erosionen, sonst an der Haut vereinzelte schlaffe Blasen. Es wurde die früher erwähnte Behandlung eingeleitet. Wir konnten in den ersten 2 Wochen eine Besserung beobachten. Dann traten im Februar und März immer frische Blaseneruptionen auf, welche mit Hinterlassung brauner Flecke langsam abheilten, so daß endlich fast die ganze Haut mit solchen braunen zirzinären Flecken besäet war. Der Kranke ist stark herabgekommen, wir mußten oft zu Kardiazis greifen. Seit dem 1./IV. 1911 begann die Besserung. Der Kranke nahm zusehends an Gewicht zu. Am 24./IV. 1911 verließ er die Klinik ohne Haut- und Schleimhauterscheinungen. Das Gewicht war am 13./I. 1911 $45^1/_2$ *kg*, am 1./IV. 1911 45 *kg*, am 25./V. 1911 55 *kg* Im Juni und Juli 1911 besuchte er die Schwefelthermen von Piszczany. Nach seiner Rückkehr bekam er bald ein Rezidiv. Anfang Dezember verschlimmerte sich sein Zustand; infolgedessen kam er am 18./XII. 1911 zum vierten Male in die Klinik.

Status praesens: 18./XII. 1911. Die erwähnten braunen, dichten, polyzyklischen Flecke bestehen fort. An der Kopfhaut, den Ohren, dem Gesichte, insbesondere um den Mund herum finden sich zahlreiche dicke Krusten oder nässende, rote Stellen. Vorne am Halse und am Nacken sind ausgedehnte Exfoliationen, Blasen und wenige Krusten zu sehen. Stark ergriffen sind beiderseits Vorderarme, Hände und Füße (ausgedehnte Exfoliationen mit abgehobenem Epithelrande, schlaffe Blasen). Sonst finden wir auf dem Körper und an den Extremitäten wenige vereinzelte, schlaffe Blasen; um den Anus schmerzhafte Erosionen. Die Schleimhaut der Lippen, Wangen, der Zunge, des weichen Gaumens ist größtenteils des Epithels beraubt und sehr schmerzhaft. Innere Organe normal, Herztöne etwas gedämpft, sonst normal, kein Eiweiß im Urin.



Therapie: Bäder, Borsalbenverband auf das Gesicht, die Ohren, den Hals und den Nacken; Pb. aceticum-Umschläge auf die Vorderarme, Hände und Füße, H_2O_2-Lösung und Kamillentee zum Mundspülen und Gurgeln.

20./XII. 1911. Erste Infusion von 0·5 Chinini muriat. in 140 *ccm* Kochsalzlösung, vom Pat. gut vertragen.

21./XII. 1911. Status idem.

22./XII. 1911. Neue periphere Blasenruption. Zweite Infusion von 0·65 Chinin in 180 *ccm.*

28./XII. 1911. Hautzustand viel schlimmer. Zahlreiche große Blasen und ausgedehnte Exfoliationen. Dritte (mißlungene) Infusion von nur 0·2 Chinin in 60 *ccm.*

30./XII. 1911. Status peior. Vierte Infusion von 0·80 Chinin in 210 *ccm.* Digalen 0·5 per os. Abends Temperatur 38°.

1./I. 1912. Der allgemeine Zustand viel besser. Im Munde läßt die große Schmerzhaftigkeit nach. Auf der Gesichtshaut Besserung.

2./I. 1912. Auf dem Körper bedecken sich große entblößte Hautpartien auffallend schnell mit Epithel. Dabei bemerkt man ein interessantes Bild: In der Mitte befindet sich ein bis handtellergroßer, grauer, neugebildeter Epithelfleck, während auf der Peripherie ein 1—2 *mm* breiter Saum von frisch exfoliierter, roter, nässender Oberfläche zu bemerken ist; am äußeren Rande der erodierten Zone sieht man noch gefaltete Reste der abgehobenen Oberhaut. Diese Erscheinung wiederholt sich an vielen Stellen. Im Munde ist verminderte Schmerzhaftigkeit und fortschreitende Epithelisation festzustellen.

Fünfte Infusion von 0·9 Chinin in 250 *ccm* Digalen innerlich.

3./I. 1912. Keine Reaktion, keine neuen Blasen. Die Epithelbildung schreitet überraschend schnell fort. Das Gesicht fast frei. Im Munde subjektiv und objektiv bedeutende Besserung.

4./I. 1912. Sechste Infusion von 1·00 Chinin in 250 *ccm* Digalen.

5./I. 1912. Keine Reaktion, kein Eiweiß, keine neuen Blasen. Weitere Abheilung der Erosionen.

6./I. 1912. Einige neue Blasen; an manchen Stellen peripheres Vorschieben der Exfoliation, an anderen dagegen Epithelisierung.

Siebente Infusion von 1·00 Chinin in 250 *ccm* Digalen.

9./I. 1912. Achte Infusion w. o.

11./I. 1912. Neunte Infusion w. o.

16./I. 1912. Die Exfoliationen größtenteils geheilt.

20./I. 1912. Fast alle Herde, insbesondere an der Mundschleimhaut, total mit Epithel bedeckt. Allgemeinzustand gut.

24./I. 1912. Des Epithels beraubt bleiben nur eine kleine Partie über dem Kreuzbein (dekubitusartig) und eine bohnengroße Erosion an der Unterlippe.

25./I. 1912. Der Patient verbleibt in weiterer klinischen Behandlung.



3. Hedwig Cz., 33 Jahre alt, römisch-katholisch, ledig, Schneiderin. Die Anamnese ergibt nichts Besonderes. Die jetzige Hautkrankheit begann vor einem Jahre unter Fieber und Schüttelfrost mit einer Blaseneruption am Kinne, welche sich bald auch auf andere Körperstellen ausbreitete. Mundschleimhaut und Bindehaut der Augen wurden stark ergriffen. Sie meldete sich zur Aufnahme ins Krankenhaus, wo sie durch mehrere Monate wegen immer neuer Nachschübe behandelt wurde. Am 27./XI. 1911 kam sie in unsere Klinik.

Status praesens: Auf der Mundschleimhaut (nämlich Lippen, Wangen-, Zungen-, Gaumen-, Gaumenbögenschleimhaut) sehen wir zahlreiche Exfoliationen, so daß das Schlucken sehr schmerzhaft ist. Auf der Gesichtshaut befinden sich mehrere einzeln stehende linsen- bis erbsengroße Bläschen und Krusten. An beiden Augen ist die Conjunctiva palpebrarum inferiorum, weniger superiorum et bulbi, narbig verändert; frische Exfoliationen sind nicht zu sehen. Die Kopfhaut ist mit Borken und Krusten ziemlich stark besetzt. Am Rücken und an der Brusthaut finden wir mehrere (10—15) warzenartige, wuchernde Granulationen auf den Stellen, wo früher angeblich Blasen gewesen waren. In beiden Achselhöhlen sehen wir polyzyklische, aggregierte, braune Pigmentflecke, einige unter denselben bieten im Zentrum eine oberflächliche Narbe dar. Solche braune Flecke sind in kleinerer Zahl auch sonst am Körper zerstreut zu sehen. In introitu vaginae befinden sich nahe der oberen Kommissur schmerzhafte Exfoliationen. Fluor albus. Innere Organe, Harn normal. Gewicht 52 *kg*.

Therapie: Chinini muriat $0{\cdot}3 \times 3$, Borsalbenverband an Brust und Rücken, H_2O_2-Spülung und Lapispinselungen des Mundes; 2% Teerolivenöl auf den Kopf.

7./XII. 1911. Der Zustand ist wenig geändert. Spärliche kleine Bläschen treten vorzugsweise im Gesichte auf. Chinin per os ausgesetzt. Erste Infusion von 0·5 Chinin in 200 *ccm* NaCl.-Lösung.

8./XII. 1911. In der Nacht leichter Brechreiz (kein Erbrechen) und Schwindel. Die am vorigen Tage konstatierten Bläschen eingetrocknet, dagegen einige neue aufgetreten.

9./XII. 1911. Zweite Infusion von 0·6 Chinin in 200 *ccm*. Die alten Bläschen eingetrocknet, 2 neue.

10./XII. 1911. Außer geringem Brechreiz keine Beschwerden, ein einziges neues Bläschen, die früheren eingetrocknet; im Munde objektive und subjektive Besserung.

16./XII. 1911. In den letzten Tagen traten sehr spärliche neue Bläschen auf, die alten heilen zu; die erwähnten Granulationen auf der Brust sind nicht verändert. Kein Eiweiß im Urin.

21./XII. 1911. Im Scheideneingang wechselt das Krankheitsbild Auf dem Körper treten seit einigen Tagen keine neuen Eruptionen auf. Im Munde dagegen exfoliiert sich ein großer Teil des weichen Gaumens, so daß das Schlucken wieder recht schmerzhaft wurde.



22./XII. 1911. Dritte Infusion von 0·7 Chinin in 200 *ccm.*

23./XII. 1911. Objektiv keine neue Eruption, subjektiv ist das Schlucken weniger schmerzhaft.

28./XII. 1911. Wegen starker Schluckbeschwerden bittet die Kranke um neue Infusion und betont ausdrücklich, daß sie nach jeder Infusion durch mehrere Tage eine Erleichterung im Munde und Schlunde empfand. Vierte Infusion von 0·75 Chinin in 220 *ccm.*

30./XII. 1911. Fünfte Infusion von 0·85 Chinin in 220 *ccm.*

31./XII. 1911. Objektiv, besonders aber subjektiv ist im Munde bedeutende Besserung zu verzeichnen.

1./I. 1912. Zwei neue Blasen.

2./I. 1912. Die gestrigen Bläschen eingetrocknet, 1 neue. Sechste Infusion von 0·9 Chinin in 230 *ccm.*

4./I. 1912. Alle Bläschen am Körper verheilt; die beschriebenen Wucherungen bestehen fort. Im Munde fast alle Stellen mit Epithel bedeckt.

Siebente Infusion von 1·00 Chinin in 250 *ccm.*

6./I. 1912. Status w. o. Kein Eiweiß. Achte Infusion w. o.

9./I. 1912. Zwei linsengroße Bläschen auf den Wangen; Munderscheinungen verschwunden. Neunte Infusion w. o.

11./I. 1912. Einige Bläschen im Gesicht und auf dem Rücken. Zehnte Infusion w. o.

12./I. 1912. Die Bläschen trocknen ein.

13./I. 1912. Elfte Infusion w. o. Keine neue Eruption.

16./I. 1912. Zwölfte Infusion w. o. Keine neue Eruption.

20./I. 1912. Ein Bläschen.

22./I. 1912. Ein Bläschen.

23./I. 1912. Ein neues Bläschen auf dem Gesichte, ein anderes auf dem Arme.

25./I. 1912. Vierzehnte Infusion w. o. Die Kranke verbleibt in weiterer klinischer Behandlung. Gewicht 55½ *kg.*

Bei näherer Betrachtung dieser 3 Fälle möchte ich folgendes hervorheben:

Der erste Fall war ein Pemphigus vulgaris praecipue mucosae oris, der zweite ein Pemphigus exfoliativus gravis, der dritte ein Pemphigus vulgaris praecipue mucosae oris, faucium et vaginae et solitarius trunci et extremitatum. In allen war die Mundschleimhaut in hohem Grade ergriffen; sie hatten große Beschwerden infolge von Exfoliationen, das Schlucken und die Nahrungsaufnahme waren bedeutend erschwert, sämtliche Kranken haben an Gewicht verloren.

Die Patienten berichteten einstimmig, daß sie schon am nächsten Tage nach den Infusionen eine ausgesprochene Er-



leichterung, verringerte Schmerzhaftigkeit im Munde empfanden Bis 28./XII. habe ich die Infusionen versuchsweise mit kleinen Chininmengen ausgeführt. Durch die überraschende subjektive Besserung ermuntert, begann ich erst seit 28./XII. dieselben planmäßig zu applizieren. Ich hielt es für angezeigt, mit kleinen Chinindosen zu beginnen, da diese Einverleibungsmethode für dieses Mittel wenig erprobt war. Das Chinin wurde zwar intravenös von Lenzmann gegen Syphilis empfohlen, dieser Autor wandte es jedoch in stärkerer (10%iger) Konzentration und wenigen *ccm* an und mahnte eben zur Vorsicht, weil er schon nach 0·4—0·5 Schwindel-, Herzklopfenanfälle usw. beobachtet haben soll. Außerdem wurde das Chinin intravenös von älteren italienischen Autoren gegen Malaria verwendet, jedoch waren mir diese Arbeiten nicht zugänglich. Ich begann also mit 0·5 Chinin = 100 *ccm* der angegebenen Lösung + ca. 50 *ccm* NaCl-Lösung, womit ich den Gummischlauch des Apparates und die Vene durchspülte. Da ich nach dieser Dosis außer leichtem Schwindel (Fall I) und geringem Ohrensausen (Fall III) keine Beschwerden auftreten sah, stieg ich allmählich bis zu einem Gramme, welche Dosis ich jeden zweiten Tag zu applizieren trachtete. Die Kranken vertrugen es vollständig gut. Parallel mit der subjektiven Besserung ging auch die objektive, welche sich in rascher Überhäutung der entblößten Schleimhautpartien kundgab (Fall I und III, etwas später auch II). Auf der Haut war der günstige Einfluß der Chinininfusionen auch unverkennbar, wenn er auch etwas später als auf den Schleimhäuten sichtbar wurde. In dem Fall I bedeckte sich eine fast kronengroße Exfoliation auf der Eichel in weniger als 48 Stunden; im Fall III trockneten die aufsprießenden Bläschen in der Regel in 24—48 Stunden ein, ohne zu bersten.

Langsamer ging die Abheilung in der Vulva vor sich, was ich mir durch den gleichzeitig bestehenden starken Fluor erkläre. Refraktär, was die Haut betrifft, erschien in den ersten Tagen der Fall II, der auch der schwerste war. Als er aber größere Chinindosen bekam, begann auch bei ihm nach der 5. bis 6. Infusion eine überraschend schnelle Überhäutung der Exfoliationen stattzufinden. Einmal angeregt schritt die Epithelialisation sehr rapid vor. Der Kranke, welcher bereits ca.



$^{2}/_{5}$ seiner Hautoberfläche vom Epithel beraubt darbot, zeigte nach 2 Wochen (28./XII.—16./I.) vollkommene Überhäutung. Es sei bemerkt, daß sich bei ihm während dieser Zeit neue Blasen und Exfoliationen bildeten, so daß die Epithelneubildung eigentlich viel größer war. Wir kannten die torpide Reaktionsfähigkeit des Kranken aus vorigen Jahren; um so mehr fiel uns die Eile der Reparationsvorgänge auf.

Auf Grund der angeführten Beobachtungen scheint mir die symptomatische Wirkung der Chinininfusionen bei Pemphigus keinem Zweifel zu unterliegen. Dieselbe äußert sich in Beseitigung der subjektiven Beschwerden im Munde und in Förderung der Epithelbildung zuerst auf den Schleimhäuten, dann auch auf der Haut.

Anders stehen die Dinge mit der definitiven Heilung. Bei allen drei Kranken ließen sich während der Behandlung neue Eruptionen beobachten. Der erste Patient, bei dem die Krankheit milden Verlauf zeigte, hatte auch wenig und geringe Nachschübe; er konnte als geheilt entlassen werden und weist auch bis jetzt kein Rezidiv auf. Beim zweiten schweren Pemphigusfalle war die Prognose entschieden ungünstig. Während der Behandlung bekam er neue Blasen oder Exfoliationen, welche mit Unterbrechung der Chininbehandlung zunahmen. Vorläufig ist er symptomlos, sein Allgemeinzustand bessert sich augenmerklich (Gewichtszunahme). Ich möchte jedoch mit der Prognose immer noch sehr vorsichtig sein.

Der dritte Fall ist nicht schwer, dagegen aber hartnäckig. Der Zustand der Mundschleimhaut besserte sich bei demselben am schnellsten von allen und blieb auch während der ganzen Beobachtungszeit gut. In der Vulva dagegen heilten die Exfoliationen zu und erschienen bald darauf aufs neue; möglicherweise dürften daran die lokalen Verhältnisse schuld sein. Auf der Gesichtshaut erschienen trotz der Infusionen neue Bläschen, dieselben waren jedoch immer spärlicher, kleiner, oberflächlicher und trockneten sehr schnell ein, ohne Spuren (Pigment, Narbe) zu hinterlassen. Diese Kranke ist also von ihrem Leiden noch nicht befreit; da jedoch die Nachschübe immer leichter sind, ist auch bei ihr eine relative Heilung zu erhoffen. Ob wir mit Chinininfusionen Dauererfolge erreichen werden, kann uns

nur weiter fortgesetzte Beobachtung belehren. Wir müssen auch von der Zukunft die Lösung mancher Fragen erwarten. welche sich daran knüpfen. So muß das Experiment entscheiden, welcher Anteil dem Chinin und welcher der NaCl-Lösung zukommt. Vom Chinin wissen wir bestimmt (vgl. die neuen Arbeiten der Breslauer Schule), daß es einen günstigen Einfluß auf den Pemphigusverlauf ausübt. Andererseits ist auch die Durchspülung des Organismus von großer Bedeutung (vgl. die Arbeiten von Bruck, Simon). Aus beiden Gründen scheinen mir Chinininfusionen bei Pemphigus gerechtfertigt. Weiter wäre es vom Interesse, zu erfahren, ob wir auch bei anderen bullösen und exfoliierenden Dermatosen (Erythema multiforme, Eczema madidans, Combustio) mit Chinininfusionen günstige Resultate erreichen werden.

Wir haben gleichzeitig Gelegenheit gehabt in einem Falle von Erythema exsudativum multiforme recidivans praecipue mucosae oris nach Chinininfusionen Heilung zu beobachten. Es war ein 13jähriger Bursche, welcher mehrere Male (in den Jahren 1909, 1910, 1911) in der Klinik in Behandlung stand. Er meldete sich am 29./I. 1912 zur Aufnahme in die Klinik. Wir konnten ziemlich ausgedehnte Exfoliationen und Reste vom abgehobenen Epithel im Munde und auf den Lippen feststellen. Er bekam fünf Chinininfusionen (zu 0·3, 0·3, 0·4, 0·5, 0·6 Chinini). Die Schleimhauterscheinungen waren schon nach der vierten Infusion geheilt. Das Gewicht ist von 32½ *kg* auf 33½ *kg* gestiegen. Während der 2wöchentlichen Beobachtungszeit war keine neue Eruption zu sehen.

Auf Grund der beobachteten 3 Fälle komme ich also zum Schlusse, daß die Infusionen von Chininkochsalzlösungen (1·00 in 250 *ccm* pro dosi) einen günstigen Einfluß auf den Pemphigusverlauf ausüben, welcher sich in Beschleunigung der Epithelbildung geltend macht. Überdies sind Beseitigung der subjektiven Beschwerden und Hebung des Allgemeinzustandes festzustellen.

Zum Schlusse erfülle ich eine angenehme Pflicht. indem ich meinem hochverehrten Chef Herrn Prof. Łukasiewicz für das überlassene Material, sowie das meinen Versuchen geschenkte Interese meinen verbindlichsten Dank ausspreche.



Literatur.

Mosler. Deutsche med. Wochenschr. 1890. Nr. 22.
Bruck, C. Berl. klin. Wochenschr. 1911. Nr. 3.
Simon, J. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 48.
Merz, H. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 48.
Bergrath. Münchner med. Wochenschr. 1910. Nr. 1.
Lenzmann. Deutsche med. Wochenschr. 1909. Nr. 49.
Lenzmann. Deutsche med. Wochenschr. 1908. Nr. 10.

Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.
(Vorstand: Prof. Kreibich.)

Über Veränderungen der Achselschweißdrüsen während der Gravidität.

Von

Prof. Dr. **Ludwig Waelsch.**

(Hiezu Taf. II u. III.)

Bei der palpatorischen Untersuchung der Achsellymphdrüsen schwangerer luetischer Frauen ist mir zweierlei aufgefallen. In einer kleinen Zahl von Fällen konnte ich, besonders gegen das Ende der Schwangerschaft, in der Tiefe der Achselhaut einen umschriebenen Knoten tasten, der, mit der Haut über seiner Unterlage verschieblich, hier entweder ganz isoliert lag, oder — häufiger — durch einen Strang mit dem Mammagewebe zusammenhing, das vom kompakten Drüsenkörper der Mamma längs der seitlichen Thoraxwand gegen die Achselhöhle zog. Es waren dies aberrierte Mammaknoten, die als sog. „Achselhöhlenmilchdrüsen" - einen den Gynäkologen wohlbekannten Befund darstellen.

Die zweite Beobachtung bestand in einer eigenartigen Verdickung im Unterhautzellgewebe, die dann besonders deutlich wurde, wenn ich die Achselhaut in einer Falte in die Höhe hob. Sie zeigte in verschiedenen Fällen alle Übergänge von eben noch tastbarer undeutlicher Verdickung bis zu mäßig derber, ausgebreiteter Infiltration, die sich gegen die seitliche Brustwand und gegen die Innenfläche des Oberarmes spindelig verschmächtigte.

Dieser letztere Befund legte von vornherein den Gedanken nahe, daß es sich hier um eine Veränderung an den großen Achselschweißdrüsen handle, einerseits wegen des anatomischen Sitzes, andererseits wegen einer gewissen Ähnlichkeit der aus-



gesprochenen starken Verdickung mit dem klinischen Bilde der Anfangsstadien der Hydrasadenitis axillaris.

Durch das freundliche Entgegenkommen von Herrn Professor Ghon, Vorstand des Prager pathologisch-anatomischen Institutes, wurde ich in die Lage versetzt, diese eigentümliche Hautverdickung der Achselhöhle an der Haut von Frauen zu studieren, welche verschieden lange Zeit post abortum oder post partum zugrunde gegangen waren. Es wurden im ganzen 11 Fälle untersucht.

Die normalen Verhältnisse an den großen Achselschweißdrüsen hat Talke vor einigen Jahren (1903) einer eingehenden Untersuchung und Beschreibung gewürdigt.

Daß es sich hier um Veränderungen an diesen Drüsen handelt, bestätigte schon der einfache senkrechte Durchschnitt durch die Hautpartie, der gewisse makroskopisch sichtbare Eigentümlichkeiten darbot.

Talke hebt hervor, daß diese Drüsen im Unterhautbindegewebe eine fest zusammenhängende Platte bilden, die, vollkommen in der eigentlichen Subkutis gelegen, nach oben zu an die Kutis, nach der Tiefe an die Achselhöhlenfaszie stößt und zwar in Form eines Ovals von dem ungefähren Durchmesser eines Hühnereies, bei einer Dicke von 2—8 *mm*. An frischem Material fallen die großen Schweißdrüsen zunächst durch ihre etwas festere Konsistenz in dem umgebenden, mehr wenig fettreichen Bindegewebe auf, sodann durch ihre Farbe. Diese ist in frischem Zustande opakweißlich oder rötlich mit braungelber Beimischung, so daß sie in dem weißen Bindegewebe und dem gelben Fettgewebe ohne weiteres auch mit bloßem Auge erkennbar sind.

Bei Frauen im Puerperium oder im Status post abortum, vorausgesetzt, daß die Schwangerschaft schon die allerersten Monate überschritten hatte und seit dem Partus bzw. Abortus nicht zu lange Zeit verflossen war, fand ich nun diese geschilderten, makroskopisch sichtbaren Veränderungen bedeutend stärker ausgesprochen. Man sieht dann im Durchschnitt der Achselhöhlenhaut nicht nur im Unterhautzellgewebe, sondern auch weit in das Korium hinaufreichend eine graurötliche, markartige, stellenweise eigentümlich wabige Masse, die, in das Bindegewebe eingelagert, eine Scheibe bildet, die an ihrer breitesten Stelle eine Dicke von 8—10 *mm* und darüber besitzen kann. Diese Veränderung war, wenn auch in verschieden hohem Grade, in allen untersuchten Fällen, bis auf einen, vorhanden.



Die mikroskopische Untersuchung ergab Aufschluß über die Natur dieses Befundes, indem sie zeigte, daß er auf Veränderungen an den großen Achselhöhlenschweißdrüsen zurückzuführen sei.

Als Paradigma des histologischen Bildes, das immer nur variierte durch den Zeitpunkt, zu welchem die Schwangerschaft durch Abortus eine Unterbrechung erfahren hatte, ferner durch die Zeit, welche seit dem Abortus bzw. dem Partus am normalen Schwangerschaftsende verflossen war, seien die Veränderungen bei einer 33jähr. Frau geschildert, die einen Tag post partum an Eklampsie zugrunde gegangen war. Sie glichen vollkommen jenen in drei Fällen, die 1—3 Tage post partum Komplikationen des Wochenbettes erlegen waren.

Histologischer Befund. Das Unterhautzellgewebe ist eingenommen von einer zusammenhängenden, aus verzweigten tubulösen Drüsen bestehenden Masse, die in ihrem Bau und in ihrer Anordnung dem bekannten Bilde der Achselhöhlenschweißdrüsen entspricht. Sie unterscheidet sich jedoch wesentlich von den normalen Verhältnissen. Vor allem ist die hier normaler Weise vorhandene Drüsenplatte der Höhe und Breite nach bedeutend stärker entwickelt. Dies kommt dadurch zustande, daß die Drüsenschläuche in ihrem sekretorischen Anteile eine bedeutonde, manchmal ganz enorme Erweiterung erfahren haben. Man begegnet auch normaler Weise sowohl beim Manne als beim Weibe mehr weniger starken, erweiterten, sekretorischen Drüsenanteilen, aber niemals so regelmäßig, derart gehäuft und bedeutend wie im Puerperium.

Die einzelnen Tubuli besitzen, worauf schon Köllicker seinerzeit aufmerksam gemacht hat, 3 Schichten: Eine äußere bindegewebige, eine Lage glatter Muskelfasern, ein Epithel. Die bindegewebige Außenschichte ist hier sehr stark reduziert. Durch die bedeutende Ausdehnung der Drüsenschläuche ist es aber auch dazu gekommen, daß die zwischen den einzelnen Läppchen normaler Weise vorhandenen breiteren Bindegewebsbänder zu schmalen Septen verdünnt sind. Die zwischen den Tubulis gelegenen feinen Faserzüge bestehen nur mehr aus wenigen Fasern.

Die glatten Muskelfasern sind überall deutlich sichtbar, besonders schön in jenen Quer- und Schrägschnitten, in welchen es zu einer Ablösung oder Zerstörung des Epithels gekommen ist. Im Querschnitt sieht dann das Lumen infolge des buckelförmigen Vorspringens der an einander gereihten Muskelfasern wie gezähnt aus; diese Buckel sind je nach der Stelle, in welcher die Muskelfaser in ihrem Verlaufe getroffen wurde, kernlos, oder enthalten einen runden, schön entwickelten und gefärbten Kern. Im Schrägschnitt bekommt man manchmal ganz eigenartige Bilder: die schräg getroffenen Muskelfasern stellen sich dann

dar als auffallend hohe und schmale Zellen, welche nicht dicht an einander gereiht, sondern durch schmale Zwischenräume getrennt, fingerförmig in das Lumen vorspringen, mit schmalen oder ovalen Kernen. Je nach der Schnittrichtung sieht man dann manchmal den Kern endständig an dem dem Lumen zugewendeten Ende der Muskelfaser, wo er eine kugelige Verdickung bildet und dadurch Trommelschlägelformen entstehen. Die Muskelfasern sind so stark entwickelt, daß ich den Eindruck habe, es sei durch die Steigerung des Innendruckes, welcher die Erweiterung des Drüsenschlauches bedingt, zu einer Art Hypertrophie der glatten Muskulatur gekommen; an normalen Achselschweißdrüsen habe ich derartige glatte Muskelfasern bisher nicht gefunden.

Das Epithel der Drüsenschläuche ist einschichtig, seine Zellen sind zylindrisch oder kubisch mit zentralem, bläschenförmigem Kern, oder es ist die Zelle ganz flach, ihr Kern der Muskelschichte angelagert. Zwischen diesen beiden Formen finden sich alle Übergänge. In den erweiterten Tubulis begegnet man mehr weniger hochgradigen Veränderungen des Epithels, die nicht nur in verschiedenen Tubulis, sondern auch an verschiedenen Stellen ein und desselben Schlauchdurchschnittes verschiedenartig sein können. Manche Schläuche sind ausgekleidet von kubischen Zellen, deren Protoplasma sich im Zustand der trüben Schwellung befindet und deren runder Kern sich nur mehr schlecht färbt. An stark erweiterten Drüsenschläuchen ist das Epithel niedrig, in seinem Verlaufe häufig unterbrochen, indem man nur noch stellenweise kubische oder niedrige Zellen findet, in deren Zwischenräumen die Wand des Epithels ganz entbehrt oder nur mehr kernlose Protoplasmareste von Wandepithelien sich erkennen lassen.

In anderen Tubulis ist es zu Proliferationsvorgängen am Epithel gekommen. Die gewucherten Zellen sind dann zu großen Konglomeraten zusammengeflossen, welche sich nicht mehr in ihre einzelnen Bestandteile auflösen lassen und einen synzytiumähnlichen Protoplasmaballen bilden, der zahlreiche Kerne enthält. Das Protoplasma dieser großen Gebilde sowie auch der zylindrischen und kubischen Zellen ist an seinem freien Rande häufig wie angenagt oder es ist vakuolisiert, was wohl durch Abgabe gewisser Zellbestandteile in das Lumen zustande kommt.

Stellenweise ist das erweiterte Lumen ganz nackt, frei von Epithelien auf der einen Seite oder auf unterbrochenen Strecken, die dann mit Reihen schön erhaltener, kernhaltiger, kubischer Zellen abwechseln. Der erweiterte Schlauch enthält in einem feinkörnigen Detritus Zellreste der Wandepithelien und kleinere und größere, kugelige Gebilde (Kern- und Protoplasmareste, Lipoide), ferner manchmal auch einkernige Leukozyten.

Es erhebt sich nun die Frage, wann diese in allen untersuchten Fällen vorhandenen Schweißdrüsenveränderungen auftreten und wann sie nach Abschluß des Puerperiums wieder verschwinden. — Ich bin nicht in der Lage, darauf eine vollkommen befriedigende Antwort zu geben, da ich, wie schon



erwähnt, nur Leichenmaterial von Frauen im Puerperium oder nach Abortus untersucht habe. Es wäre sicher sehr verdienstvoll, dieser Frage durch Biopsie, durch systematische Untersuchungen an schwangeren und puerperalen Frauen näher zu treten.

Ich habe den Beginn dieser Veränderungen schon bei Gravidität im 3. Monate konstatieren können, so daß wir wohl annehmen können, daß die geschilderten Veränderungen an den Achselhöhlenschweißdrüsen gleichzeitig mit den Schwangerschaftsveränderungen an der Milchdrüse auftreten. In einem weiteren Falle, wo der Tod im vierten Monate der Schwangerschaft erfolgte, waren die Schweißdrüsenveränderungen schon sehr ausgesprochen.

Was den Zeitpunkt des Rückganges der Erscheinungen betrifft, so wird dieser wohl Hand in Hand gehen mit den Involutionsvorgängen an Genitale und Milchdrüse, falls letztere durch Nichtstillen außer Funktion gesetzt wird. Ob insoferne eine Beziehung zwischen Milchdrüsen und Achselhöhlenschweißdrüsen besteht, als vielleicht letztere bei weiter bestehen bleibender Laktation auch weiterhin die geschilderte Steigerung der Funktion und deren anatomischen Ausdruck beibehalten, muß ich ebenfalls dahingestellt sein lassen; es ist mir aber nicht sehr wahrscheinlich.

Ich hatte nun auch Gelegenheit, Achselhöhlenschweißdrüsen längere Zeit nach der Geburt zu untersuchen, und zwar in einem Falle von Sepsis, der 10 Tage post partum starb, weiter 2 Fälle von Abortus im 3. Monat, von denen der eine 3 Wochen post abortum, der andere 5 Wochen später septisch zugrunde ging.

In dem Falle von Sepsis ließen sich am 10. Tage nach der Geburt noch immer deutliche Veränderungen im Sinne einer Schweißdrüsenvergrößerung nachweisen, nur waren sie nicht mehr so hochgradig und zeigten merkliche Symptome der Rückbildung. Die einzelnen Drüsenschläuche waren zwar noch erweitert, es fehlten aber die großen Zysten. Die Erweiterung selbst war überall ziemlich gleichmäßig. Während in den vorbeschriebenen Fällen die Wände der erweiterten Schläuche fast aneinanderstießen und nur durch wenige Bindegewebsfasern



getrennt waren, sind hier deutliche Zwischenräume zwischen den Schläuchen vorhanden, die Bindegewebsfasern bilden ein lockeres Netz, indem sie förmlich in die Länge gezogen die Zwischenräume überbrücken. Man hat den Eindruck, daß hier nach einem Stadium der starken Erweiterung ziemlich plötzlich ein förmliches Zusammensinken, eine Art Schrumpfung der erweiterten Drüsenschläuche eingetreten ist, welche die zwischen den Drüsenschläuchen gelegenen Bindegewebsfasern netzartig ausspannt. Es mag auch sein, daß der Härtungsvorgang (Alkohol) hier eine Rolle spielt.

Am Epithel begegnet man neben vollkommen normalen Verhältnissen auch den früher geschilderten, welchen ich aus später zu erwähnendem Grunde eine Beweiskraft im Sinne degenerativer Veränderungen nicht zusprechen kann.

In dem einen Falle von Abortus (Tod 3 Wochen später) waren die Veränderungen an den Achselschweißdrüsen zwar noch vorhanden, aber noch weiter stark zurückgebildet, in dem 2. Falle, in welchem der Tod 5 Wochen später erfolgte, ließ sich an den Achselhöhlenschweißdrüsen keine besondere Veränderung mehr nachweisen.

Ich habe vorhin erwähnt, daß diese histologischen Veränderungen sich in 10 von 11 untersuchten Fällen vorfanden; ein einziger bot jedoch einen abweichenden Befund. Die Achselhaut dieser Frau, die an Sepsis puerperalis 4 Tage post partum zugrunde gegangen war, ergab schon makroskopisch Abweichungen von dem geschilderten makroskopischen Bilde, die durch die mikroskopische Untersuchung ihre Erklärung fanden.

Während man sonst, wenn man die herausgeschnittene Achselhaut zwischen die Finger nimmt, eine verschieden starke, plattenartige Verdickung der Haut tastet, hatte man hier das Gefühl eines umschriebenen, förmlich tumorartigen, ungefähr kirschgroßen Knoten und auf dem Durchschnitte konnte man konstatieren, daß die Entwicklung der Achseldrüsen eine ganz kolossale war, und zwar ganz besonders der Tiefe nach. Es ergab sich ferner insoferne ein Unterschied, als man statt der kleinen Waben verschieden große Hohlräume auf dem Durchschnitt sehen konnte, die sich stellenweise zu größeren Zysten erweiterten. Aus diesen Hohlräumen fiel eine weißliche Masse

teils von selbst aus, teils ließ sie sich in Form weißer, stellenweise verzweigter Ausgüsse herausheben. Sie zeigte unter dem Mikroskope zahlreiche kleine und große Fetttropfen, Leukozyten mit Fetttropfen beladen (Kolostrumkörperchen), abgestoßene Zylinderepithelien.

Mikroskopisch ergab sich folgendes Bild: Das Stratum reticulare corii, weit hinabreichend in den Panniculus adiposus, ist eingenommen von einem Körper mächtig entwickelter azinöser Drüsen, die nach ihrem Bau als Milchdrüsen angesehen werden müssen. Die Lobuli dieser Drüsen sind durch starke Bindegewebsbänder von einander getrennt, von welchen aus schmälere und schmalste Bindegewebsstreifen zwischen die einzelnen Lobuli ziehen. Das einschichtige Zylinderepithel ist überall gleich hoch, das Lumen stellenweise erfüllt von einer fein granulierten Sekretmasse. Zwischen diesen ruhenden Azinis begegnen wir auch solchen, welche sich im Zustande der Sekretion befinden; die Drüsenbläschen sind dann mehr weniger stark und auch unregelmäßig erweitert. Ihr Zylinderepithel ist deutlich höher, die zwischen den Lobulis gelegenen Bindegewebslager sind verschmächtigt. Um die daselbst befindlichen Kapillaren finden sich mononukleäre Leukozyten, die sich dann auf dem Wege gegen das Lumen zwischen den Epithelien verfolgen lassen und auch im Lumen selbst sich in wechselnder Menge vorfinden. Das letztere ist erfüllt von einer Masse, die neben Detritus aus mit Kernfarbstoffen nicht färbbaren kugeligen Gebilden und aus Leukozyten besteht.

Die tätigen Azini sind verschieden stark erweitert, es finden sich alle Übergänge von gerade beginnender Sekretion und Distension bis zu größten zystischen Erweiterungen, die besonders den Übergangsteil zwischen sekretorischen Teil und Ausführungsgang betreffen. Diese Zysten sind stellenweise so groß, daß sie bei schwacher Vergrößerung auch über 2 und 3 Gesichtsfelder sich ausbreiten. Die benachbarten Azini vereinigen sich zu einem mit zweischichtigem Zylinderepithel ausgekleideten Ausführungsgange, der ein enges Lumen besitzt.

Gefrierschnitte ließen bei Färbung mit Scharlachrot sehr schön die ruhende Milchdrüse von der in verschiedenen Stadien der Sekretion befindlichen unterscheiden. In den sezernierenden Anteilen ist das Lumen erfüllt von dicht an einander gelagerten Milchkügelchen, zwischen welchen sich Kolostrumkörperchen finden. Die Haufen der Milchkügelchen nehmen manchmal nur die Mitte des Lumens ein und sind von dem niedrigen, einschichtigen Zylinderepithel durch eine augenscheinlich geronnene, homogene Masse getrennt, welche größere und kleinere, runde oder ovale Lücken enthält.

In den zystischen mit Milch erfüllten Hohlräumen ist die große Menge von Kolostrumkörperchen auffallend, was wohl in der Stauung des Sekretes seine Erklärung findet.

Diesen mächtig entwickelten azinösen Drüsen sind nun tubulöse vorgelagert, welche in ihrem Bilde ganz den vorbeschriebenen großen



Achselschweißdrüsen entsprechen. Sie liegen, durch bindegewebige Septa von den ersteren getrennt, in scharf umschriebenen Anhäufungen und schieben sich stellenweise zwischen die oberen Anteile der Milchdrüsenläppchen. Das Verhältnis dieser beiden Drüsenarten zu einander ist dasselbe, wie unter normalen Verhältnissen das Verhältnis der kleinen Schweißdrüsen zu den großen Schweißdrüsen in der Achselhöhle. Ebensowenig wie Talke einen Übergang dieser beiden letzteren Drüsen in einander nachweisen konnte, war ich in der Lage, eine Kommunikation oder Zusammengehörigkeit dieser beiden Drüsenarten, der Schweiß- und Milchdrüsen, nachzuweisen. Auch diese Schweißdrüsen münden durch einen gesonderten, gewundenen Ausführungsgang. Im Gegensatz zu den geschilderten Schweißdrüsen der früheren Fälle ist aber die Erweiterung ihres Lumens keine so hochgradige. Dagegen befindet sich ihr Epithel in einem viel stärkeren Zustand der Degeneration. Das zwischen den Drüsentubulis gelegene Bindegewebe ist verbreitert, verdichtet, kernreich, enthält sehr viele Mastzellen, die sich auch sonst in der Achselhaut puerperaler Frauen in großer Menge nachweisen lassen. An manchen Stellen scheinen durch diese Bindegewebswucherung die Drüsen eine Schädigung bzw. eine vollkommene Zerstörung erfahren zu haben, da sie dort durch sehr kernreiches und dichtes Bindegewebe förmlich erdrückt sind.

Wenn wir nun die geschilderten Veränderungen der Achselhöhlenschweißdrüsen von dem Gesichtspunkte des bisher darüber Bekannten besprechen wollen, so müssen wir von allem Anfang an zwei Dinge streng aus einander halten, die nicht immer auseinander gehalten wurden, speziell nicht von Seitz in seiner letzten diesbezüglichen Arbeit, auf die ich noch ausführlich zu sprechen kommen werde, nämlich das Vorkommen echter Milchdrüsen in der Achselhöhle, die in der Gravidität sich allmählich vergrößern, im Puerperium zu sezernieren beginnen, also alle jene Veränderungen mitmachen, welchen überhaupt die Brustdrüse unterworfen ist, und die Veränderungen an den Achselhöhlenschweißdrüsen.

Das Vorkommen von überzähligen, aberrierten, echten Milchdrüsen in der Achselhöhle ist bekannt und auch mehrfach beschrieben.

So berichtet schon König in seinem „Lehrbuch der Chirurgie" über kleine Geschwülste, welche in der Achselhöhle saßen, mit der Mamma durch einen schmalen Stiel zusammenhingen oder von ihr vollkommen getrennt waren, die während der Menstruation anschwollen und dann mehr weniger starke Schmerzen bereiteten, so daß manchmal ihre Exstirpation not-



wendig war. In der gynäkologischen Literatur der letzten Jahre sind derartige Beobachtungen, bei welchen es sich immer handelt um während der Gravidität ein- oder beiderseitig in der Achselhöhle entstandene Geschwülste, mehrfach niedergelegt worden. Vom Momente der Geburt an vergrößern sich diese Geschwülste rasch, werden schmerzhaft, worauf dann am 5. bis 6. Wochenbettstage allmählich ihre Rückbildung erfolgt, die durchschnittlich am 10. bis 12. Tage vollendet ist. Nur in vereinzelten Fällen braucht dieser Rückbildungsvorgang längere Zeit.

Diese Geschwülste sitzen scharf abgegrenzt in der Achselhöhle, haben runde oder Eiform, die Haut über ihnen ist nicht, die Geschwulst aber als Ganzes über ihrer Unterlage verschieblich. Bei Druck auf den Tumor entleert sich, wenn er überhaupt Ausführungsgänge besitzt, aus mehreren kleinen Öffnungen einerseits eine wasserklare Flüssigkeit, Schweiß, anderseits eine milchig getrübte, welche unter dem Mikroskop verschieden große Fettkügelchen, Kolostrumkörperchen, Epithelien enthält, also wirkliche Milch ist. Auf ihrer Höhe tragen diese Geschwülste entweder eine Brustwarze oder eine Andeutung derselben, oder aber es fehlt auch diese vollkommen (Sieboldt, Martin, Champion, Hintze, Kehrer, v. Brunn, Foges, Kayser, Seitz, Knaebel etc.). Die starken Schmerzen in dieser Geschwulst, die Hand in Hand gehen mit ihrer puerperalen raschen Vergrößerung, Symptome, die sich bei jeder Schwangerschaft einstellen können, haben mehrfach, zuletzt Seitz, ihre Exstirpation notwendig erscheinen lassen.

Diese puerperalen Achselhöhlenmilchdrüsen sind also Bildungen, welche schon durch ihre Größe und ihre starke Schmerzhaftigkeit die Aufmerksamkeit der Untersucher auf sich gezogen haben, daher klinisch genau beobachtet und nach der Exstirpation mehrfach mikroskopisch untersucht worden sind.

Dagegen fehlte es bisher mit Ausnahme der später noch zu erwähnenden Mitteilungen Champneys an systematischen Untersuchungen der Achselhöhlenhaut von Schwangeren und Wöchnerinnen, welche diese Frage auszuschöpfen geeignet waren. (Auf die einschlägige Arbeit Rebaudis komme ich später noch ausführlich zurück.) Infolge dessen war es nicht



allgemein bekannt, daß außer diesen puerperalen, also physiologischen Schwellungen von aberrierten Milchdrüsen, welche natürlich nur auftreten können, wenn solche Milchdrüsen in der Achselhöhle sitzen, auch eine physiologische, bei Graviden und Wöchnerinnen immer zu beobachtende Veränderung an den großen Achselhöhlenschweißdrüsen vorkommt, welche zu Beginn des Puerperiums ihre Höhe erreicht und sich dann allmählich zurückbildet. Es ist dies ein konstantes physiologisches Begleitsymptom der Gravidität und des Puerperiums und daher streng zu trennen von den physiologischen Veränderungen an eventuell in der Achselhöhle vorhandenen Milchdrüsen.

Champney konnte zuerst in 30 Fällen größere und kleinere Schwellungen in der Achselhöhle von Schwangeren finden (rechts 14mal, links 1mal, beiderseits 15mal); ihre Größe schwankte von eben noch tastbarer bis zu der eines Hühnereis und darüber. Auf den Schwellungen ließ sich weder Warze noch Ausführungsgang beobachten; 19mal konnte er Sekret ausdrücken, das aus einem Detritus bestand, gleich Talgrüsensekret, oder Kolostrum oder Milch war. In der Regel erfolgte die Gewinnung der Sekrete in dieser Reihenfolge, es produzierten aber immer verschiedene Follikel verschiedenes Sekret, das aus 6 bis 8 Öffnungen austrat. In seiner ersten diesbezüglichen Mitteilung (1886) ist er noch der Meinung, daß es sich hier um Talgdrüsenprodukte handle und glaubt, daß die Talgdrüsen der Achselhöhle gelegentlich auch echte Mich produzieren können. Er sieht darin eine Stütze für die Annahme, daß die Brustdrüse eine Ansammlung hoch differenzierter Talgdrüsen sei. In einer späteren, gemeinsam mit Bowlby (1895) verfaßten Arbeit spricht er sich dahin aus, daß die beschriebenen Knoten in der Achselhöhle aller Wahrscheinlichkeit nach („in all probability") durch Erweiterung von Geweben entstanden sind, die man normalerweise in der menschlichen Achselhöhle findet und daß ihr Ursprung nicht auf aberrierte Mammaknoten zurückzuführen sei. Er vertritt jetzt die Anschauung, daß die Schweißdrüsen das Sekret produzieren, und zwar nach mikroskopischen Untersuchungen der Achselhöhlenhaut von 3 verstorbenen Frauen, besonders auf Grund der neueren

Untersuchungen über die Entstehung der Brustdrüsen. Die eine dieser Frauen hatte sieben Tage vorher geboren, bezüglich der anderen ist aus der Arbeit nicht ersichtlich, ob sie während einer Schwangerschaft oder im Wochenbett gestorben. Er fand die Knäueldrüsen in der Haut der Achselhöhle viel tiefer gelegen, viel größer, ihre Querschnitte ließen Ähnlichkeit mit dem Drüsengewebe der Mamma erkennen. Champney kommt zu dem Schluß, daß die geschilderten Sekrete nicht von den Talgdrüsen, sondern von den in der Achselhöhle besonders hoch differenzierten Schweißdrüsen stammen, die dem Brustdrüsensekret gleichende Sekrete bilden können.

Seitz beschäftigt sich ebenfalls in 2 Publikationen mit der Frage der Achselhöhlenmilchdrüsen. Aus der 2. Arbeit (1909) will ich folgendes erwähnen:

Eine Wöchnerin, die zum vierten Male geboren hatte, gab an, daß sie jedesmal während der Gravidität und am stärksten in den ersten Tagen des Wochenbettes in beiden Achselhöhlen eine schmerzhafte Schwellung beobachtete, die nach Ablauf einer Woche allmählich wieder zurückging. Auch während der letzten Gravidität war diese Schwellung aufgetreten. Am 4. Tage des Wochenbettes fand sich in der linken Achselhöhle ein gut walnußgroßer, rechts ein über eigroßer Tumor, die Seitz beiderseits exstirpierte. Beim Einschneiden des Drüsengewebes der einen Seite entleerte sich milchiges Sekret.

Die histologische Untersuchung ergab das Bild einer tätigen Milchdrüse, also einen Befund, dem der in meinem Falle erhobene vollkommen gleicht.

Oberhalb der Milchdrüse, die „den typischen Bau einer tätigen Milchdrüse" zeigte, fand Seitz eine Schichte großer Schweißdrüsen, die „zwischen das Gewebe der anderen stellenweise sich einschiebt". Die Schilderung des feineren histologischen Baues dieser Schweißdrüsen stimmt vollständig mit meinen Befunden überein, welche ich in allen von mir untersuchten Fällen an den Achselhöhlenschweißdrüsen erheben konnte. Seitz fand nun bei Untersuchung der Serienschnitte, daß „der Drüsendurchschnitt, der vorher das typische Aussehen einer Schweißdrüse gezeigt hat, sich mehr und mehr dem typischen der Milchdrüsen nähert und ihn schließlich vollständig annimmt." Außerdem konnte er eine direkte Einmündung eines gut charakterisierten Schweißdrüsenausführungsganges in eine Milch-



drüse konstatieren. Es fanden sich also Übergänge zwischen den großen, verästelten Schweißdrüsen der Achselhöhle und den Milchdrüsen. Auf Grund dieser Befunde glaubt Seitz nachgewiesen zu haben, daß unter dem Einfluß der Gravidität aus den verästelten großen Schweißdrüsen Drüsen vom Bau der Milchdrüsen entstehen können. Bezüglich der Möglichkeit dieser Entstehung äußert sich Seitz dahin: „Hier lag bisher eine scharfe Grenze, die nachweislich bisher noch nie überschritten wurde." Ich glaube jedoch, daß auch in diesem Falle die Grenze nicht überschritten wurde.

Vor allem möchte ich konstatieren, daß in allen von mir untersuchten Fällen bis auf einen, der dem Seitzs vollkommen gleicht, „diese Differenzierung der Achselschweißdrüsen zu Milchdrüsen" nicht eingetreten ist. Ich fand vielmehr immer nur eine wechselnde Vergrößerung der einzelnen Drüsenschläuche durch einfache Erweiterung, die durch Steigerung ihrer Funktion eine Erklärung findet. Es blieben aber diese tubulösen Drüsen immer tubulös, sie sezernierten, wenn auch in stärkerem Maße, ein Sekret, das sie auch außerhalb der Schwangerschaft bilden und ausscheiden.

Nur in einem Falle konnte ich die Befunde von Seitz bestätigen, doch ist meine Deutung derselben eine andere. Vor allem muß nach meiner Meinung, wie schon oben erwähnt, an der strengen Trennung der immer vorhandenen großen Achselhöhlenschweißdrüsen von hier manchmal zu beobachtenden aberrierten Milchdrüsen strenge festgehalten werden. Ein Übergang dieser beiden Drüsenarten, welche ja sicher entwicklungsgeschichtlich zusammen gehören, ließ sich nirgends finden. Die großen Schweißdrüsen haben ihren besonderen Ausführungsgang und ebenso auch die Milchdrüsen. Daher konnte auch Seitz, sowie die Beobachter vor ihm, bei stärkerem Druck auf die Achselhöhlengeschwülste sehen, daß aus voneinander getrennten Öffnungen Schweiß oder milchige Flüssigkeit hervortrat.

Übergänge dieser beiden Drüsenarten in einander konnte ich in meinen Serienschnitten nicht finden. Sie waren immer



von einander getrennt und lieferten daher auch immer getrennte Sekrete.

Nach meinen Untersuchungen an Serienschnitten ist das Verhältnis dieser großen Schweißdrüsen zu den Milchdrüsen dasselbe, wie es sonst in der Achselhöhle zwischen kleinen und großen Schweißdrüsen besteht, die gegen einander ebenso gelagert sind wie in dem Falle von Seitz und in dem meinen die großen Schweißdrüsen und die Milchdrüsen. Auch hier hat jede Drüsengattung ihren besonderen Ausführungsgang (Talke).

Es hat eben Seitz bei seinen histologischen Untersuchungen nicht eine Milchdrüse vor sich gehabt, die erst während der Schwangerschaft aus den großen Schweißdrüsen durch deren weitere Differenzierung entstanden ist, sondern eine Milchdrüse, die von allem Anfang an eine Milchdrüse war, in der Achselhöhle saß, während der Gravidität sich langsam vergrößerte und während des Puerperiums zu funktionieren begann.

Die Höherentwicklung der Schweißdrüsen zu Milchdrüsen ist eben nicht, wie Seitz glaubt, erst während der Schwangerschaft, sondern schon im fötalen Leben erfolgt. Ich könnte mir überhaupt auch gar nicht vorstellen, daß im extrauterinen Leben so hochgradige Differenzierungen an in ihrer Entwicklung abgeschlossenen Organen auftreten können, daß aus einer Schweißdrüse eine Milch sezernierende Drüse mit ihren besonderen histologischen Charakteren wird.

Es hat also die in der Gravidität und den ersten Tagen des Puerperiums vorhandene physiologische Veränderung der Achselhöhlenschweißdrüsen mit der Milchdrüse nichts zu tun, sie ist ein selbständiger, während jeder Gravidität sich einstellender Vorgang, der sich auch schon klinisch von den durch das ev. Vorhandensein einer Achselmilchdrüse gegebenen lokalen Symptomen wesentlich unterscheidet. Die Graviditätsveränderung der Achselhöhlenschweißdrüsen führt niemals zur Bildung umschriebener kugeliger oder eiförmiger Geschwülste und auch niemals zur Milchproduktion, sondern sie stellt sich als eine Verdickung der Haut dar, welche, dieser selbst angehörend, mit ihr über der Unterlage verschieblich ist und alle Übergänge von mäßiger Verdichtung des Unterhautzellgewebes bis zur



Bildung flacher, spindelförmiger, förmlicher Infiltrationen darstellt und auf Druck nicht oder nur wenig schmerzhaft ist.

Es erhebt sich nun die Frage nach der Ursache und nach der Aufgabe dieser während der Gravidität erfolgenden Funktionssteigerung der Achselhöhlenschweißdrüsen.

Es ist mir sehr wahrscheinlich, daß die Funktionssteigerung und Vergrößerung der Achselhöhlenschweißdrüsen in der Gravidität dieselbe Ursache hat, wie die gleichen Vorgänge an der Milchdrüse. Wir können erstere wohl auf ungezwungene Weise erklären, wenn wir die Achselschweißdrüsen als Drüsen auffassen, die in einem gewissen Entwicklungsstadium zur Milchdrüse sozusagen stehen geblieben sind oder aber aus Milchdrüsenanlagen sich zurückgebildet haben. In ersterer Beziehung stütze ich mich auf die Untersuchungen Bendas, der zu dem Schlusse kommt, daß die Milchdrüse das höchstentwickelte Endglied einer Formenreihe ist, welche, mit den kleinen Schweißdrüsen der Haut beginnend, über die Mollschen, Gayschen Drüsen, die Ohrenschmalz- und Achselschweißdrüsen zu den Brustdrüsen führt. Auch die Sekretionsvorgänge an den Epithelien der beiden letzten Glieder dieser Kette sind nach Benda einander sehr ähnlich.

Weiters verweise ich auf die Beobachtungen Lüneburgs, nach welchen sich die großen Schweißdrüsen der Achselgegend bei Mädchen im 9. Lebensjahr ausbilden (bei Knaben später, entsprechend dem späteren Beginn der Pubertät), also zu einer Zeit, wo auch die ersten Pubertätsveränderungen an den Brustdrüsen auftreten.

In der zweiten Hinsicht stütze ich mich auf die entwicklungsgeschichtlichen Beziehungen, welche zwischen diesen beiden Drüsenarten bestehen (Bresslau, Eggeling). Die Milchdrüse entwickelt sich aus den Milchhügeln der Milchleiste, die bilateral vom Ansatz der unteren bis zum Ansatz der oberen Extremität führt. Die Anlage und spätere Reduktion der Milchleiste ist bei den verschiedenen Spezies verschieden, beim Menschen bleiben nur zwei Mammae bestehen.

Es können sich aber auch Milchdrüsen an Stellen der Milchleiste entwickeln, wo dies sonst nicht geschieht. Dann entstehen akzessorische Milchdrüsen, beim Menschen mit be-



sonderer Vorliebe am oberen Ende der Milchleiste, die in das Gebiet der Achselhöhle fällt.

An dieser Stelle (unter der Wurzel der oberen Extremität, um den Ansatz derselben) fand nun Hirschland bei Embryonen verschiedenen Alters (6·75—15 *cm*) eine Erhöhung des Epithels beziehungsweise eine deutliche Epidermisverdickung oberhalb der eigentlichen Milchdrüsenanlage. Während Kayser es für naheliegend hält, daß an den Stellen, an welchen eine besonders starke Epithelanlage sich vorgebildet findet, bei der Rückbildung der Anlage sich am ehesten Reste erhalten können, welche dann die Funktion der Milchdrüse gewinnen können, glaube ich, daß aus diesen Resten die Achselschweißdrüsen entstehen können. Ich stütze mich dabei auf Hirschland, der sich in folgender Weise äußert: „Wenn wir uns fragen, wo das Material des Milchstreifens bleibt, so können wir aus unseren Präparaten nur erschließen, daß es zum Aufbau der Epidermis (und natürlich auch von deren Anfangsgebilden) an der seitlichen Leibeswand verbraucht wird."

Auch Geyl ist geneigt, auf Grund der Arbeiten Hirschlands und a. A. und der Beobachtungen Lüneburgs und Tulkas die großen Schweißdrüsen der Achselhöhle als Rudimente der ursprünglich normalerweise an dieser Stelle zur Ausbildung gelangten axillaren Milchdrüsen anzusehen.

Ich habe vorhin gesagt, es sei mir sehr wahrscheinlich, daß die Funktionssteigerung der Achselschweißdrüsen während der Gravidität und im Puerperium dieselbe Ursache habe wie die der Milchdrüse. Starling hat nun behauptet, daß die Milchsekretion durch fötale Stoffe (Hormone), die im Blute kreisen, zu Stande komme, während Basch experimentell mit schlagender Beweiskraft nachweisen konnte, daß die Plazenta Milchsekretion anregende Stoffe enthält. Die Vergrößerung und starke Sekretion der Achselhöhlenschweißdrüsen wird wohl auf dieselben Ursachen zurückzuführen sein. Es ist interessant, daß Starling auch das Auftreten der Wochenschweiße auf die Anwesenheit derartiger zirkulierender Hormone zurückführt.

Wenn wir nun die Aufgabe der Steigerung der Funktion dieser Drüsen während der Schwangerschaft erkennen wollen,

so müssen wir zuerst die Frage beantworten, welche Aufgabe die großen Achselhöhlenschweißdrüsen überhaupt besitzen. — Ich betrete damit ein Gebiet der Vermutungen, da wir sichere Kenntnis über den Zweck der bei beiden Geschlechtern stark entwickelten Achselhöhlenschweißdrüsen, die aber nach meinen Untersuchungen im allgemeinen bei Frauen stärker entwickelt sind wie bei Männern, nicht besitzen.

Vor allem kommt ihnen sicher bei beiden Geschlechtern entsprechend ihrer besonderen Größe auch die Funktion einer stärkeren Schweißsekretion zu. Ich erinnere hier an die sogenannte Hyperidrosis nudorum, welche immer in verschieden hohem Grade auftritt, wenn der Mensch sich entkleidet und in einem kühlen Raume nackt stehen bleibt. Dies bewirkt starke Verdunstung des Schweißes von der gesamten Körperoberfläche, Abkühlung der Haut, Kontraktion der Hautgefäße, Herabsetzung der Schweißsekretion und dafür förmlich vikariierend gesteigerte Sekretion jener Schweißdrüsen, welche an sich deckenden, also vor starker Verdunstung und Abkühlung geschützten Hautpartien gelegen sind, daher besonders der Achselhöhlenhaut. Man sieht dann große Schweißtropfen an den Seitenteilen des Stammes herabrinnen. Bekannt ist ferner die starke Neigung gravider Frauen zu starkem Schwitzen, besonders in der Achselhöhle; auch während der Menses schwitzen manche Mädchen und Frauen in der Achselhöhle besonders stark. Ferner wissen wir, daß auch im Puerperium profuse Schweißsekretion auftritt, die sogenannten Wochenschweiße.

Wir wissen weiter, daß den Schweißdrüsen der ganzen Körperoberfläche und damit auch sicherlich den großen Achselschweißdrüsen die Aufgabe der Wärmeregulierung sowohl unter normalen Verhältnissen als auch ganz besonders bei fieberhaften Erkrankungen zukommt. Dies haben jüngst wieder am Menschen Wechselmann und Löwy bewiesen, die bei Leuten mit angeborenem vollkommenem Fehlen von Schweißdrüsen schon nach geringen körperlichen Anstrengungen, einem kurzen Spaziergang, Temperatursteigerungen über 40 Grad beobachten konnten.



Bei Erkrankungen infektiöser bzw. toxischer Natur wird den Schweißdrüsen neben dieser die Körpertemperatur regulierenden Funktionssteigerung auch noch die Aufgabe zugesprochen, giftige Substanzen aus dem Blutkreislauf zu entnehmen, zu verarbeiten und auszuscheiden. Es könnte sein, daß die obenerwähnten Wochenschweiße, die ein normales Vorkommnis bilden, auch auf diese Funktion zurückzuführen sind, besonders aber wird dies behauptet von jenen Schweißausbrüchen, die bei puerperaler Sepsis, bei Eklampsie beobachtet werden.

In einer jüngst erschienenen Arbeit hat nun Rebaudi hervorgehoben, daß die Schwangerschaft alle jene Organe, welche mit der Entgiftung des Organismus betraut sind, zu höchst gespannter Tätigkeit und Funktionshypertrophie anregt. Zu diesen gehören ganz besonders neben den Nieren die Schweißdrüsen, welche bei Zunahme der organischen Gifte im Blute ihre Tätigkeit steigern oder bei Funktionsstörung eines anderen entgiftenden Apparates vikariierend eintreten müssen. Dies werde anatomisch kenntlich durch Vergrößerung der Schweißdrüsen während der normalen Schwangerschaft. Bei pathologischer Schwangerschaft erleidet nach Rebaudi dieser hypertrophische Schweißdrüsenapparat schwere Schädigungen, die sich in parenchymatösen, mehr oder minder schweren Entartungserscheinungen von trüber Schwellung bis zu vollständiger Zerstörung der sezernierenden Teile äußern, wie er dies bei Eklampsie beobachtet hat. Er fand hier sämtliche Stadien des Zugrundegehens der sezernierenden Zellen. Einige dieser Epithelien waren stark geschwollen mit trübem, schlecht färbbarem Protoplasma, von Fettkörnern durchsetzt, ihre Kerne unregelmäßig gerändert, schlecht färbbar oder pyknotisch. Andere Zellen schienen dem Absterben nahe, waren von den Nachbarzellen getrennt und hingen nur noch mit ihren proximalen Enden locker mit der Basalmembran zusammen; an den Kernen Karyolyse oder Karyorhexis. Andere Zellen sind teilweise zerfallen, das Lumen der Drüse ist mit Trümmern verschieden großer Albuminoide und mit Fettkörnern erfüllt. Manchmal fehlt dem ganzen Drüsenschlauch das Epithel, das als unförmige körnige Masse das Lumen ausfüllt und es zuweilen vollständig verschließt, wäh-



rend in anderen Fällen vom Epithel nur mehr ein dünner, der Basalmembran anhaftender Streifen granulöser Substanz übrig bleibt.

Rebaudi fand also bei Eklampsie an den Schweißdrüsen alle Eigenschaften eines hyperfunktionierenden Organs, das jedoch zu einem bestimmten Zeitpunkt ermüdet. Als Zeichen dieser Ermüdung sieht er an die obengeschilderten zellularen Entartungserscheinungen bis zur vollständigen Zerstörung der Zellelemente. Er stützt sich hiebei auch auf die Beobachtungen von Noto, der während des eklamptischen Zustandes die Absonderung des Schweißes stark abnehmen sah unter Zunahme seiner Giftigkeit. Da die entgiftende Funktion der Schweißdrüsen bei der Eklampsie durch die ihre Zellen schädigenden Gifte eine bedeutende Beeinträchtigung erfährt, wird sich um so mehr Gift im Organismus ansammeln müssen, zumal das Organ, welches in diesem Falle vikariierend einzutreten hätte — die Niere — krank ist.

Diesen geistvollen Auseinandersetzungen Rebaudis stehe ich jedoch ein wenig skeptisch gegenüber.

Was nämlich die Befunde der Zelldegeneration der Schweißdrüsen bei Eklampsie betrifft, so möchte ich dazu nur folgendes bemerken: Rebaudi spricht sich leider in seiner Arbeit nicht darüber aus, ob er das Hautmaterial bei pathologischen Fällen von Schwangerschaft durch Exstirpation in viva oder mortua gewonnen hat. Das Fehlen dieser Angabe ist um so bedauerlicher, da Veil in einer jüngst erschienenen Arbeit nachwies — eine Erfahrung, die uns Dermatologen schon lange geläufig ist — daß die Schweißdrüsenepithelien post mortem ungemein rasch zerfallen. Nach diesem Autor sind alle schweren degenerativen Veränderungen, welche bisher an den Schweißdrüsenepithelien bei inneren Erkrankungen gefunden wurden, auf diesen Umstand zurückzuführen, wenn man nicht die Haut sofort post exitum entnimmt und auch sofort konserviert.

Entsprechend diesen Erfahrungen Veils konnte ich auch in einem Falle von kolossaler Schweißdrüsenvergrößerung bei einer Frau, welche einen Tag post partum infolge Atonie des Uterus zugrunde gegangen war, an den Epithelien der Drüse dieselben Veränderungen beobachten, wie in einem Fall, der



eklamptisch gestorben. Diese beiden Beobachtungen ergaben vollkommene Übereinstimmung mit den Befunden Rebaudis.

Man kann mir hier einwenden, daß meine Befunde nicht die Unrichtigkeit der Rebaudis beweisen, da zu den in viva vorhandenen Degenerationen des Schweißdrüsenepithels die postmortalen Veränderungen hinzugetreten sein können. Dieser Einwand ist vollkommen richtig; trotz alledem nehme ich die Befunde Rebaudis und die auf ihnen basierenden Schlüsse mit einer gewissen Reserve auf, solange nicht jene Kautelen bei der Untersuchung durchgeführt wurden, welche Veil verlangt.

Auch den weitgehenden Schlüssen Rebaudis gegenüber, die sich auf der entgiftenden Tätigkeit der Schweißdrüsen im allgemeinen und während der pathologischen Schwangerschaft im speziellen aufbauen, möchte ich mich — wenigstens vorläufig — zuwartend verhalten, so lange nicht die Richtigkeit dieser Voraussetzungen gesichert ist. Es steht jedenfalls fest, daß zwischen Nieren- und Schweißdrüsenfunktion insoferne eine Beziehung besteht, als bei Einschränkung oder Versagen der ersteren die Schweißdrüsen vikariierend eintreten und giftige Substanzen auf diesem Wege aus dem Körper entfernt werden, welche die Niere vermöge ihrer Schädigung nicht beseitigen kann.

Daß aber bei gesunder Niere die Schweißdrüsen wesentlich entgiftend tätig sind, müßte für die Stoffe, auf welche sich die Theorie Rebaudis bezieht, die Schwangerschaftsgifte, doch erst dadurch bewiesen werden, daß man nachweist, daß sie auch tatsächlich ausgeschieden werden, und zwar in solcher Menge, daß ihre Ausscheidung überhaupt bei der Entgiftung eine Rolle spielt. Es haben nämlich die jüngsten Versuche Tachaus ergeben, daß Substanzen, von welchen bekannt ist, daß sie durch den Schweiß aus dem Körper eliminiert werden, in so geringer Menge zur Ausscheidung gelangen, daß diese eigentlich nicht in Betracht kommt. Dabei handelt es sich auch gar nicht um ein spezifisches Verhalten der Hautdrüsen, da die Arzneimittel (Jod, Brom, Bor, Phenol, Salizylsäure etc.), welche im Schweiße nachgewiesen werden können, auch in die Sekrete anderer Drüsen übergehen. Ob die Aus-

scheidung dieser Stoffe durch den Schweiß bei geschädigter Niere, die ein tatsächlich entgiftendes Organ darstellt, derart gesteigert wird, daß sie im Entgiftungsprozeß eine bedeutende Rolle spielt, müßten doch erst weitere experimentelle Untersuchungen beweisen.

Es ist mir nun nicht unwahrscheinlich, daß den großen Schweißdrüsen der Achselhöhle auch noch eine andere Funktion zukommt.

Ich bin mir bewußt, daß ich mit den nachfolgenden Erörterungen ein bisher beim Menschen wissenschaftlich noch wenig bearbeitetes Gebiet betrete, nämlich daß der Beziehungen zwischen Geruchsempfindung und Sexualität. Albert Hagen hat alle einschlägigen Fragen in seiner „sexuellen Ophresyologie“ zu beantworten versucht.

Bekanntlich werden mit dem Schweiß gewisse riechende Stoffe (die Kaprylgerüche Zwaardemakers) ausgeschieden, die den charakteristischen Menschengeruch bedingen, der für jede Rasse, für jedes der beiden Geschlechter, für jedes Individuum seine besondere Nuance haben soll. Dieser eigenartige Geruch soll sexuell erregend wirken.

Es ist weiter bekannt, daß Frauen im allgemeinen, deutlicher als die Männer, einen starken und charakteristischen Achselgeruch besitzen und daß dieser während der Menstruation sich steigert.

Diese stärkere Produktion von Riechstoffen, die auch einhergeht mit stärkerer Schweißsekretion, spricht wieder für eine Beziehung zwischen Achselschweißdrüsen und Sexualorgan, die in der Gravidität den vorhererörterten deutlichen Ausdruck findet.

Die Brustdrüse ist nun der höchst entwickelte weibliche sekundäre Geschlechtscharakter oder sie steht, wie Darwin sagt, an der Grenze zwischen primären und sekundären Geschlechtsorganen.

Ich möchte nun die großen Achselhöhlenschweißdrüsen in die Gruppe der sekundären Geschlechtsmerkmale, im weitesten Sinne genommen, einreihen. Ich sage ausdrücklich: im weitesten Sinne. Definieren wir nach Havelock Ellis die sekundären Geschlechtsmerkmale des Menschen als solche,

welche die beiden Geschlechter für einander anziehender machen, indem sie sie stärker differenzieren und dadurch die Fortpflanzung indirekt begünstigen, und sehen wir in dem charakteristischen Geruch, den diese Drüsen in ganz besonderem Maße produzieren, ein solches anregendes Moment, so können wir die Achselschweißdrüsen, welche entwicklungsgeschichtlich zur Brustdrüse, dem ausgesprochensten sekundären Geschlechtsmerkmal, in enger Beziehung stehen, wohl als sekundären Geschlechtscharakter auffassen. Sie partizipieren an der Gravidität genau so wie die Milchdrüse innerhalb der ihrer Funktionsmöglichkeit gezogenen Grenzen und unterliegen den gleichen Einflüssen, welche von den weiblichen Sexualorganen während der Schwangerschaft ihren Ausgang nehmen.

Literatur.

Champney, F. H. und Bowlby, A. A. Further Observations on the Development of mammary functions by the skin of lying in women. Medico-Chirurgical Transactions 1895. p. 267.

Geyl, A. zitiert nach Bresslau. Der Mammaapparat in Merkel und Bonnet: Ergebnisse der Anatomie und Entwicklungsgeschichte. Bd. XIX. Wiesbaden, bei Bergmann. 1910.

Hagen, Albert. Die sexuelle Ophresyologie. 2. Aufl. H. Barsdorf. Berlin. 1906.

Havelock, Ellis. Mann und Weib. Übersetzt von Kurella. C. Kabitzsch. Würzburg. 1909.

Hirschland, L. Beiträge zur ersten Entwicklung der Mammaorgane. Anatomische Hefte. Bd. XI. 1899.

Kayser, J. Achselhöhlenbrüste bei Wöchnerinnen. Arch. f. Gynäk. Bd. LXXXV.

Lüneburg zitiert nach Ivar Broman: Normale und abnorme Entwicklung des Menschen. Bergmann, Wiesbaden. 1911.

Rebaudi, St. Der Schweißdrüsenapparat während der normalen und pathologischen Schwangerschaft. Hegars Beiträge zur Geburtshilfe und Gynäkologie. Bd. XVII. 1911.

Seitz. Über die sogenannte Achselhöhlenmilchdrüse und deren Genese. Archiv für Gynäkologie. Bd. LXXXVIII. 1909.

— Über eine mit Schwellung einhergehende Hypersekretion der Schweiß- und Talgdrüsen in der Achselhöhle während des Wochenbettes, echte Milchsekretion vortäuschend. Arch. f Gynäk. Bd. LXXX.



Tachau, H. Über den Übergang von Arzneimitteln in den Schweiß. Arch f. experiment. Pathologie. Bd. LXVI. Nr. 5 u. 6. 1911.

Talke. Die großen Drüsen der Achselhöhle des Menschen. Archiv mikr. Anatomie. 1903.

Veil, W. Gibt es anatomische Veränderungen der Schweißdrüsen bei inneren Krankheiten? Deutscher Archiv für klinische Medizin. 1911. Bd. CIII. Nr. 5 u. 6.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. II u. III.

Fig. 1. Achselhaut einer 33jähr. Frau. Tod 1 Tag post partum an Eklampsie. Vergrößerung 35mal. Bedeutende Erweiterung der Achselschweißdrüsen mit Bildung kleinerer und größerer zystischer Räume. Schon bei dieser schwachen Vergrößerung sind die hochgradigen Epithelveränderungen deutlich zu sehen.

Fig. 2. Achselhaut einer 28jähr. Frau. Tod einen Tag post partum an Atonia uteri. Vergrößerung 97mal. Hochgradige Epithelwucherung im erweiterten Drüsenschlauch. Zusammenfließen der Zellen zu kernreichen Zellkomplexen, von unregelmäßiger Form und unregelmäßigem Kontur.

Fig. 3. Von demselben Fall wie Fig. 1. Vergrößerung 220mal. Die stark entwickelten glatten Muskelfasern quer und schräg getroffen. Das Epithel zum größten Teil defekt oder in Abstoßung begriffen.

Fig. 4. Derselbe Fall wie Fig. 1 und 3. Vergrößerung 425mal. Trommelschlägelformen der schräg getroffenen Muskelfasern. Epitheldegeneration. Im Lumen Detritus und Lipoide.

Fig. 5. Achselhöhlenhaut mit aberrierter Milchdrüse 4 Tage post partum. Vergrößerung 10mal. Übersichtsbild. Stark entwickelte Milchdrüse mit allen Übergängen von der ruhenden zur tätigen Drüse und mit Bildung großer zystischer, Milch enthaltender Hohlräume.

Fig. 6. Derselbe Schnitt wie Fig. 5. Vergrößerung 57mal. In verschiedenen Stadien der Tätigkeit und Erweiterung befindliche Milchdrüse.

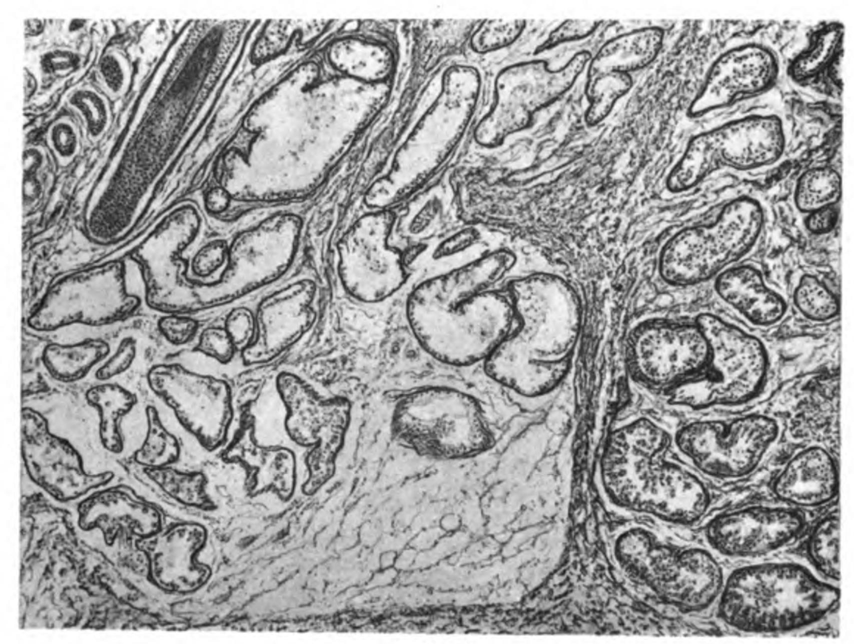


Fig. 1



Fig. 2

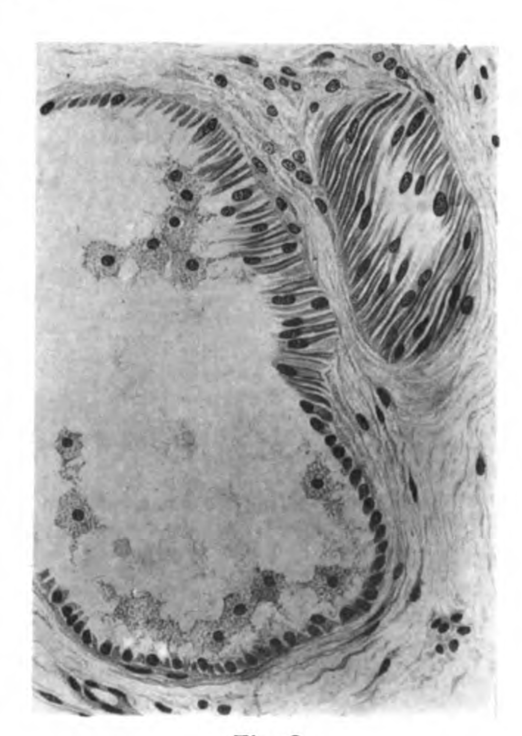


Fig. 3

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Waelsch: Veränderungen der Achselschweißdrüsen.





Fig. 4

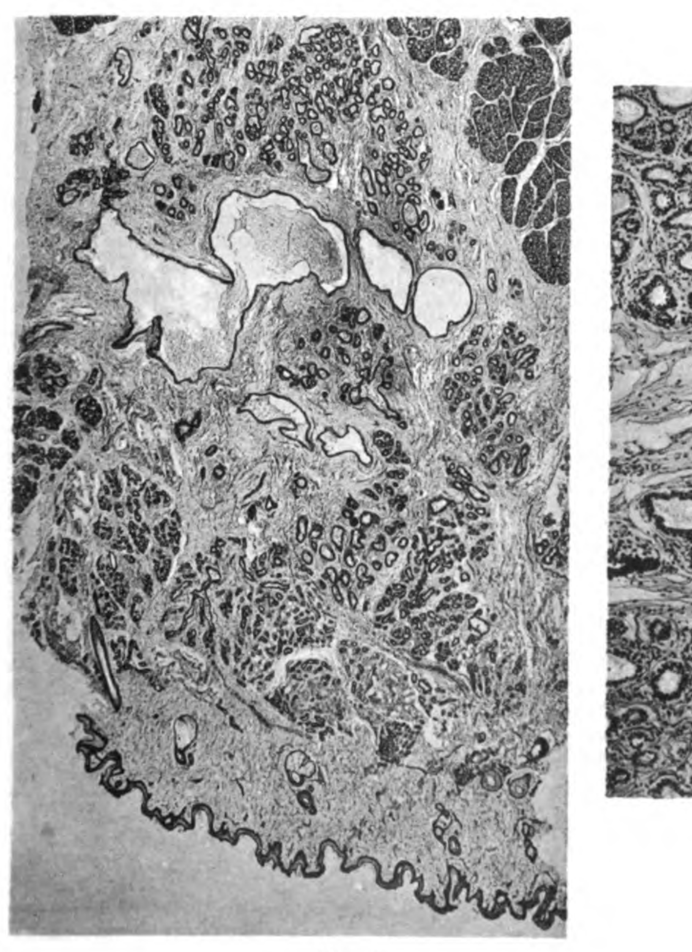


Fig. 5

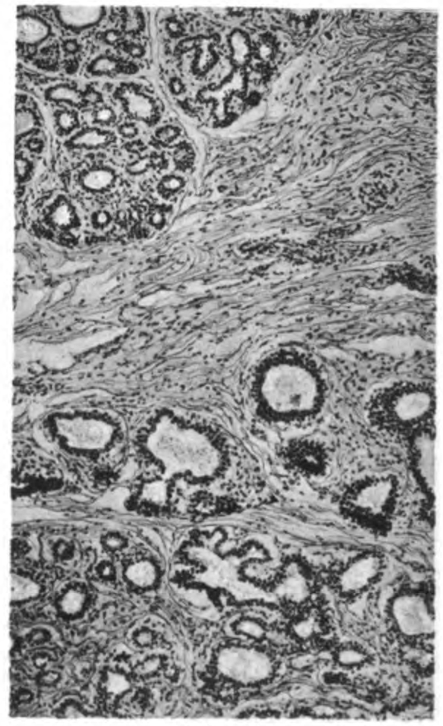


Fig. 6

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Waelsch: Veränderungen der Achselschweißdrüsen.

Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Angioneurotische oder toxische Entzündung?

(Bemerkungen zur Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica Matzenauer-Polland.)

Von

Prof. **Kreibich.**

In Band CXI des Archives berichten Matzenauer und Polland über Befunde von großem klinischen Wert. Zweifellos größer wäre dieser Wert noch für die allgemeine Pathologie gewesen, wenn die Autoren zu der Auffassung einer Gangraena neurotica dysmenorrhoica gekommen wären und den Befund nicht als Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica in die besser ätiologisch gekannte, als pathogenetisch zu Ende gedachte Gruppe der toxischen Entzündungen eingereiht hätten. In ersterem Falle hätte der Befund in der ruhelosen Frage „kann Nervenreizung Entzündung verursachen?" ein entscheidendes Wort gesprochen, dort hat er mit seinem hypothetischen Toxin zwar an Titel gewonnen aber an Charakter verloren. Wie dem nun auch sei, das eine große Verdienst kommt der Arbeit zu, das einschlägige Material dauernd von dem Verdacht des Artefaktes gesäubert zu haben, so daß sich die Diskussion nicht mehr mit der Frage „Sein oder Nichtsein," sondern mit der Art der Entstehung befassen kann. Dies ist den Autoren durch die große Zahl der Beobachtungen, durch den genauen Verfolg der entstehenden Phänomene und nach ihrer Meinung nicht zuletzt durch Beibringung eines chemischen Blutbefundes gelungen. An dem nun klinisch gesicherten Material kann die Frage der Pathogenese leichtere Klärung finden. Die Seltenheit der Erkrankung, ihr geographisch lokalisiertes Auftreten wird aber auch jetzt noch diesen Klärungsprozeß verzögern und die Autoren werden es begreiflich



finden, daß sich im gegenwärtigen Augenblick auch die ursprüngliche Auffassung zum Wort meldet.

In diesem Sinne können wir konform mit den Grazer Neurologen auch jetzt nach Erhebung des Blutbefundes der Lostrennung der Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica von dem weiteren Begriff der Gangraena neurotica nicht beipflichten, ihre Beobachtungen bleiben für uns ätiologisch besser untersuchte Fälle, der seit 1885 durch Doutrelepont zuerst und durch Werther 1911 vielleicht zuletzt und zwischen beiden wiederholt beschriebenen Erkrankung. Die Mehrzahl der wirklich hierher gehörigen Fälle waren auch früher jugendliche, weibliche Patienten, mit Störungen der Menstruation, mit einem psychisch merkwürdigen Wesen, das vielfach als Hysterie gedeutet wurde, so daß wir in der ausführlichen Darstellung des Gegenstandes wörtlich folgendes sagen konnten: „Zweifellos ist ein großer Teil der Fälle von neurotischer Hautgangrän und verwandten Reflexneurosen auf organische und funktionelle Erkrankung des Genitalapparates zurückzuführen. Das gehäufte Auftreten der Erkrankung bei jungen weiblichen Personen, bei bestehenden Genitalleiden, nach Kastration (zwei Fälle eigener Beobachtung) sind der Ausdruck dafür. Die von dieser Sphäre ausgehenden Störungen können bloß funktionelle Neurosen sein, doch müßte auch die Möglichkeit einer Autointoxikation durch gestörte Organfunktion (Ovarium) offen gelassen werden.“ Kreibich: „Die angioneurotische Entzündung.“ p. 41.

Matzenauer und Polland erschließen den Ausfall der Ovarialfunktion aus dem Auftreten einer Lipoidämie vorwiegend als Cholesterinesterämie, die sie durch die von Neumann und Hermann angegebene Blutreaktion nachweisen. Wir haben die Reaktion gleich nach ihrem Bekanntwerden bei mehreren Hautkrankheiten, später am Blut von Graviden und kindlichem Blut vorgenommen und kamen trotz brieflicher Informationen zu keinen brauchbaren Resultaten. Auch Matzenauer und Polland hielten eine persönliche Information für notwendig und kamen danach durch Anstellung von Minimum-Reaktionen, die leider auch sie in ihrer Publikation in unklarer Weise wiedergeben, zu positiven Resultaten, indem sie bei ihren Fällen eine starke Lipoidämie fanden, „während zahlreiche zum Vergleich angestellte Blutproben von normalen Frauen dieses Resultat niemals gaben“. Es ist zu vermuten, daß die Autoren in diesem wichtigsten Punkt ihrer Publikation weitere Untersuchungen vorhaben, um dann genauer über Zahl und Art der Kontrollfälle zu berichten.

Über die von Neumann und Hermann angegebene Methode liegt in Berliner klin. Wochenschr. Nr. 36, 1911, eine Nachprüfung von A. Döblin und L. R. Grote vor. Sie

kommen zu folgenden Schlüssen: „Es ist bekannt, daß es bisher ebensowenig gelungen ist, die chemische Konstitution der gesamten sogenannten Lipoide aufzuklären und sichere quantitative Bestimmungsmethoden nur der bekannteren Phosphatide, Lezithine, Kuorine zu finden. Die Wiener Autoren Neumann und Hermann prüften den Alkoholextrakt des Blutes mittels einer Reihe von Reagentien, sie beanspruchen nicht besondere Exaktheit für ihre Methode, sie behaupten nur ihre klinische Brauchbarkeit für den Nachweis einer Lipoidanreicherung oder Verarmung. Sie glauben, aus einem bestimmten Ausfall ihrer Reaktion, dann Schlüsse ziehen zu können auf das Vorhandensein von Gravidität, Klimakterium usw. Ob in den von uns geprüften Fällen (56 Blutuntersuchungen; bei 10 Graviden ließ die Reaktion in mehr als der Hälfte der Fälle im Stich) Lipoidanreicherung oder Verarmung vorliegt, vermögen wir nicht anzugeben, da, wie erwähnt, keine quantitative Methode vorhanden ist, die die Auswertung wirklich zuverlässig gestattet. Als Ergebnis unserer Nachprüfung gewannen wir nur die Tatsache, daß in nicht wenigen Fällen diagnostisch eine interessante Übereinstimmung mit den Resultaten der Autoren vorliegt, daß ihre Methode aber angesichts der protokollierten Fehlresultate mindestens klinisch sich zurzeit nicht verwerten läßt."

In jüngster Zeit hat Hugo Přibram durch eine verläßliche chemische Methode bei getrennter Untersuchung des Serums und der Erythrozyten eine Cholesterinvermehrung bei Urämie, bei Ikterus, akuter Leberatrophie gefunden. Die bei Ikterus oft, bei Leberatrophie in der Regel auftretende Erythrozytenvermehrung ist höchstwahrscheinlich auf den Minderzerfall der seneszenten Erythrozyten, durch die Schutzwirkung des Cholesterins aufzufassen. Eine Stütze für diese Erklärung konnte erbracht werden durch den Befund, daß bei zwei Fällen von Polyzythämie eine Vermehrung des Cholesterins nachgewiesen werden konnte.

Aus diesem Befunde geht hervor, daß Cholesterinämie sich auch bei Stoffwechselanomalien findet, die nicht vom Ovarium ausgelöst sind. Angesichts dieser Tatsachen der Unsicherheit der Methode und der fehlenden Untersuchung von dysmenorrhoischen Frauen ohne Hautveränderungen erscheint uns eine klinische Trennung auf Grund dieses einen Symptomes verfrüht und eine breitere Auffassung könnte ebensogut hierhergehörigen Krankheitsfällen, die die Reaktion nicht geben, wie der Reaktion selbst, wenn sie sich ohne Hautveränderung findet, zugute kommen.

Ebensowenig läßt sich die Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica nach den Hautveränderungen vom Krank-



heitsbilde der neurotischen Gangrän trennen. Die von Matzenauer und Polland beschriebenen Hautveränderungen sind wohl als Zoster miliaris confluens, ein Typus der Hautgangrän, aber sie gehören zu dem Krankheitsbild, das seit jeher als neurotische Gangrän, wohl am treffendsten von Besnier als Urticarie gangréneuse bezeichnet wurde und das anatomisch am besten als urtikarieller, kolliquativer Infarkt aufzufassen ist. Die Varianten des stets mit dilatatorischer Hyperämie, mit dilatatorischem Ödem beginnenden Prozesses sind einzig und allein von der Intensität des Ödems, von der Dauer desselben, von seinem peripheren oder mehr tieferreichenden Sitz und von der mehr minder bereits durch diese Momente bedingten Intensität der Exsudation abhängig. Wir haben bis jetzt keinen Grund gehabt, von unserer mehrmals widergegebenen Anschauung (Derm. Zeitschr. Bd. XI „Zur Pathogenese kolliquativer Blasen." „Die angioneurotische Entzündung") abzuweichen. Wenn nun auch das Krankheitsbild für gewöhnlich als Zoster oder als Zoster miliaris confluens in einem Typus verbleibt, so zeigen schon ältere Krankengeschichten, daß eine Änderung des Typus erfolgen kann. Diese Änderung geht auch aus der Beobachtung II der Autoren hervor, wo sich der oberflächliche Zoster miliaris confluens in einen tiefen Zoster gangraenosus mit randständigen gangräneszierenden Zosterblasen verwandelte. Unseren ersten Fall sah Jarisch noch als Zoster, während wir später Phänomene sahen, die den von den Autoren beschriebenen identisch waren. Unser Fall III, der ähnlich wie der Fall II von Matzenauer und Polland Schleimhautveränderung aufwies, zeigte Blasen wie der gemeinsame Fall IV. Schleimhautveränderung zeigt auch unser Fall I und unser Fall V, eine Beobachtung Haidenthalers ist eine Kopie des gemeinsamen Falles IV. Die wenigen Beispiele mögen genügen, zu zeigen, daß eine Abtrennung der Fälle auch klinisch nicht berechtigt ist, obwohl die Einhaltung eines gewissen Typus bei ihnen zum Ausdrucke kommt.

Nach unserer oben wörtlich wiedergegebenen ätiologischen Auffassung wäre es inkonsequent. den Autoren nicht in der Annahme zu folgen, daß die Lipämie der Ausdruck für abnorme Stoffwechselvorgänge ist und wir folgen ihnen schließlich auch in der Hypothese, daß dieses Stoffwechselprodukt ein Toxin sei, obwohl sie dafür keine direkten Beweise beibringen können und für die Spezifität des indirekten Symptomes der Lipämie eben nur erst die Angaben der Autoren vorliegen. Nicht zu folgen aber vermögen wir den Autoren in der Auffassung der Wirkung des Toxins als toxische Embolie mit Angrift an die Gefäßwand und verbleiben auch jetzt auf unserer Anschauung, daß das „Toxin" allein für die Labilität der Gefäßinnervation verantwortlich

zu machen ist. Auch die Autoren kommen mit ihrer Erklärung der toxischen Embolie nicht aus und sind gezwungen, bei der nervösen Auffassung drei große Anleihen zu machen. 1. die Tatsache, daß es allerorts dysmenorrhoische Frauen gibt, die Hauterkrankung aber ungemein selten ist, zwingt sie zur Annahme eines aus der Belastung oder aus dem Milieu stammenden empfindlichen Nervensystems. Psychische Erscheinungen, nervöse Anfälle von seiten des Herzens führen sie zur Annahme einer Wirkung des verdünnten Toxins auf die Gefäßinnervation. 2. Bislang hat sich die hämatogene Theorie zur Erklärung der Symmetrie mit der symmetrischen Gefäßversorgung geholfen. Da aber der symmetrische Fleck in dem Falle I nicht immer gleichzeitig, sondern häufig erst nach 3 bis 6, meist nach 10 Stunden, einmal auch erst nach 3 Tagen entstand und auch in dem Fall II manchmal erst nach einem Zeitabstand zustande kam, so reicht diese Erklärung nicht aus. Diese Tatsache zwingt die Autoren zur zweiten, allerdings etwas größeren Anleihe, einen symmetrischen Reflex anzunehmen, der durch Gefäßdilatation ein leichteres Haften des Toxins bewirken soll. Für diese Annahme fehlt jede klinische Grundlage, da man nichts derartiges beobachtet; wohl tritt dieser symmetrische Reflex auf, dann bildet sich aber auch gleich das ganze Phänomen aus und das gesamte Hautphänomen ist Reflex.

Da der symmetrische Herd erst nach Stunden entstehen kann, so müßte ein derartiger provokatorischer Reflex auch ein Spätreflex sein können, aber auch dieser Spätreflex, der bewirken müßte, daß das Toxin sich jetzt zunächst an die symmetrische Stelle verankert, reicht nicht aus, weil in der von Polland geführten Krankengeschichte wiederholt die Tatsache verzeichnet war, daß der symmetrische Herd erst nach einigen Tagen zum Vorschein kam, nachdem sich bereits an anderen Körperstellen mehrere Flecke mit ihren symmetrischen Herden gebildet hatten. Es bleibt weiter damit unerklärt, warum die Lokalisation gleichsam einen metameralen Typus befolgt (im Falle II Gesicht, Rumpf, Arme, Oberschenkel, Unterschenkel, im Falle I etwa ähnlich); warum, wenn nach psychischem Trauma die ersten Herde sich im Gesicht zeigen, die nächsten hämatogenen Herde sich z. B. ebenfalls im Gesicht und dann so lokalisieren, daß man den Ort des nächsten Herdes voraussagen kann. Sie kann weiters nicht erklären, warum in vielen Fällen, wo nicht ein psychisches sondern ein physisches Trauma, ein eingezogener Nagel, eine Nadel, eine Injektion Verbrennung, Verätzung die Erkrankung provoziert, der erste Reflex sich in der Metamere des Traumas, des Keloids nach demselben lokalisiert, an der betreffenden Extremität aufsteigt und dann längere Zeit halb-

seitig bleibt. 3 Monate in unserem II. Falle, längere Zeit in einem eigenen nicht publizierten Fall mit Keloid nach Trauma an der linken Hand, $2^1/_2$ Monate in dem Fall von Doutrelepont nach eingestoßenem Nagel im linken Daumen und erstem Phänomen an dem betreffenden Daumen. Dieser letzte Fall ist anscheinend der einzige, wo der Hautveränderung Fieber vorausging, also im Sinne einer Intoxikation gedeutet werden konnte, wenn die Patientin nicht später an Tuberkulose gestorben wäre, wenn der Beginn des Fiebers beim zweiten Phänomen, die um 0·7° höhere Temperatur auf der befallenen Körperhälfte, die beiderseits erst gleiche Temperatur bei Befallensein auch der anderen Körperhälfte eben nicht auch andere Deutungen zulassen würden.

Im Falle II sahen Matzenauer und Polland Hautveränderung, die aus Quaddeln zu tiefen Schorfen führte. „Bemerkenswert ist die Schnelligkeit der Schorfbildung; wie gesagt, hatte der Prozeß in längstens $^1/_2$ Stunde (auch $^1/_4$ Stunde) zur Nekrose der ganzen Hautdecke bis ins Fettgewebe geführt;“ in gleicher Zeit treten Phänomene geringerer Intensität, aber mit reicherer Exsudation auf. Die Autoren haben histologisch ein Hautstück untersucht, wo sie schon makroskopisch Nekrose sahen und fanden — wie nicht anders zu erwarten — kolliquative Veränderungen. Wir haben uns über die kolliquativen Blasen ausführlich (Derm. Zeitschr. Bd. XI, Heft 5 und in der Monographie über den Gegenstand) geäußert, so daß wir uns darauf beschränken können, nur das Wesentlichste herauszugreifen. Das Wesentlichste der Kolliquation ist aber nach Weigerts unbestrittener Auffassung, daß die Zelle bereits abgestorben ist, bevor sie vom Exsudat durchtränkt wird. Da eben dadurch die Nekrose nicht auf die Entzündung durchgeführt werden kann, nahmen Lesser, Neisser, v. Waldheim beim Herpes zoster, für welchen die Kolliquation typisch ist, einen primären trophischen Zelltod an. Die Anatomie des Zoster und der neurotischen Gangrän zeigt aber deutlich, daß weder ein trophischer noch ein toxischer Zelltod vorliegen kann. Unsere und frühere Untersuchungen konnten zeigen, daß weder lange dauernde vollständige Anämisierung, noch die Anwendung äußerer Mittel eine vollständige Imitation des Prozesses erzielen können (Zieler). Trotz der Epithelnekrose finden sich in leichteren Phänomenen Thrombosen überhaupt nicht; bei echten anämischen Infarkten infolge Arteriosklerose aber findet sich wieder keine kolliquative Degeneration, sie kann sich in dem in Betracht kommenden Moment auch gar nicht finden, da zur Kolliquation auch die rasche Durchtränkung mit dem charakteristischen Exsudat gehört. Die frühzeitige Beteiligung der Gefäße beweist nichts, da sowohl

ein angenommener toxischer Reiz, wie ein vasomotorischer Effekt nur an dem Gefäß angreifen können, der Follikel erweist sich auch im Reflex als prononzierte Stelle; aus allem ergibt sich schon anatomisch die Unmöglichkeit, die Veränderungen auf Toxin zurückzuführen. Dazu kommt die Unmöglichkeit weiterer Vorstellungen, es kreist bei jugendlichen, oft blühend gesund aussehenden Patienten durch Jahre hindurch in der Blutbahn ein Toxin, das in täglichen Metastasen imstande ist, in 15 Minuten die Haut vollständig zu verschorfen, immer nur die Haut oder höchstens die Schleimhaut befällt, sich einmal symmetrisch, das anderemal nicht symmetrisch lokalisiert und durch Ärger, Schreck, Zorn und Zureden in die Haut getrieben wird. Die Plötzlichkeit der Phänomene veranlaßt denn auch die Autoren in der klinischen Beschreibung anzunehmen, daß „das Erythem, das urtikarielle Ödem und das Aussickern von Serum und Blut aus den dilatierten Gefäßen jedenfalls nicht ohne hervorragende Beteiligung der Gefäßnerven gedacht werden können". Im anatomischen Teil allerdings vergessen die Autoren auf diese ihre eigene Annahme. Da nun die Anatomie ergibt, daß mit Ablauf dieser Veränderungen, bevor noch die zellige Exsudation einsetzt, die Nekrose des Epithels, der fixen und beweglichen Kutiszellen, die Nekrose der Gefäßwand vollzogen ist, so müssen folgerichtig auch alle diese Veränderungen auf die Beteiligung der Gefäßnerven bezogen werden, und die dadurch gesetzte Veränderung der Gefäßwand erklärt dann hinreichend die intensive zellige Exsudation. Folgerichtig müßten nun die Autoren alle Veränderungen auf einen toxischen kurzen Reflex zurückführen, zur Deutung der Symmetrie bedürfen sie — wie sie selbst zugeben — noch einen langen Reflex, sie brauchen also zur Erklärung ihres Falles zwei Reflexe, einen mehr als wir. Aber auch dieser lange Reflex kann, da er durch Gemütsstimmungen ausgelöst wird, kein zentral toxischer sein, wie wir ihn event. für den Arsenzoster annehmen können, sondern das angenommene Toxin ermöglicht eben nur durch erzeugte höhere Labilität der Zentren den Durchtritt des Reflexes — Vorstellung — Zentrum — vasomotorische Veränderung.

Man sieht daraus, daß eine konsequente Deutung der Fälle der Autoren allein schon ohne Experiment zu einer vollkommen verschiedenen Auffassung des Prozesses führt. Da sich die Autoren aber auch mit unseren Experimenten beschäftigen, so müssen auch diese herangezogen werden. Die Autoren erwähnen zweimal, daß sie auf unsere Fälle, so weit sie nicht den gemeinsamen IV. betreffen, nicht eingehen. Da sie aber an anderen Stellen sagen, wir hätten den Beweis, daß Ent-

zündung ausschließlich nur durch Nervenreizung entstehen kann, nicht erbracht, so deduzieren sie diesen Satz offenbar auch aus den übrigen Fällen und sie hätten — wie das Törok konsequenterweise getan hat — die Verwertbarkeit auch der übrigen Versuche leugnen müssen, etwa in der Art, daß ihnen unsere 1. Patientin als ethisch (allerdings auch intellektuell) nicht sehr hochstehende Person, die in der zweiten Hälfte der Versuche bezahlt wurde, suspekt erschien. Man wird nun nicht verlangen, daß wir alles das, was wir seinerzeit gegen Törok vorgebracht haben, nochmals wiederholen, wir verweisen in dem Moment, wo die Echtheit der spontanen Erscheinungen durch die Autoren in der präzisesten Weise erwiesen wurde, nur noch einmal auf die Identität der spontanen und experimentellen Hautphänomene und halten uns in der Diskussion zunächst an den gemeinsamen Fall. Wir geben zu, daß wir auf die Versuche mit dem faradischen Pinsel bei dieser Patientin geringeren Wert legten. Zunächst, weil wir durch die zahlreichen Versuche vorher bereits mit dem Wesen des Prozesses vertraut waren, weil die spontanen Eruptionen vielfach hinderlich waren, hauptsächlich aber deshalb, weil die zerebralen Reflexe bei ihr die spinalen ersetzten. Aus der Krankengeschichte: Patientin ist sehr erregt, weil eine ihr unliebsame Patientin auf ihr Zimmer aufgenommen werden soll; sofort treten über beiden Wangen brennend rote Flecken auf, die nach einer Stunde zu nässen beginnen. Patientin hat beim Bad einen Ring verlegt; ist lebhaft erregt: abends 38·3 (Fall Doutrelepont). Unruhe, Hitzegefühl, Nässen der Herde an der Wange und an zahlreichen übrigen Körperstellen. Das Gleiche war bei dem Fall II der Autoren der Fall, „daß also jedesmal gleichzeitig mit diesen psychischen Erregungszuständen eine auffällige Vermehrung der Hautphänomene und eine größere Intensität derselben einherging. In der darauf folgenden Zeit mit normalem psychischen Verhalten war die Anzahl der Hautausbrüche eine oft recht geringe usw." Wir gaben diesen Phänomenen nach ihrem Ablauf die natürlichste Erklärung als höhere zerebrale Reflexe bei labilen Zentren (ev. jetzt toxische Labilität), der seither beobachtete Fall von psychischer Urtikaria, die heute feststehende Tatsache, daß in der Hypnose Urticaria gangraenosa zu erzielen ist, vieles andere, so z. B. eine Angabe von Biach (ebenfalls im Heft 2, Bd. CXI des Archives), „daß die Effloreszenzen einer Urticaria pigmentosa bei Ärger blutrot und leicht erhaben werden" geben dieser Erklärung recht; auf die Deutung durch die Autoren haben wir oben erwidert. Nur im Zusammenhang mit diesen Tatsachen haben wir den wachen Suggestionsversuch angeführt, weil er anfangs ja doch zweimal gelungen, obwohl er später oder vielleicht, weil er später nicht

mehr gelang. In gleicher Weise gaben wir deskriptiv die Phänomene nach Faradisation wieder und finden nun nach den Aufzeichnungen, daß innerhalb der faradischen Zone zweimal zwei Flecke, also auf derselben Körperseite gleichzeitig auftraten, was spontan unseres Wissens niemals der Fall war. Nun zu Versuchen der Autoren selbst. Sie bekamen 1. vielfach nach Faradisation keine Resultate, das wird immer wieder vorkommen können; wir erzielten zuletzt bei unserem Fall I auch keine Veränderungen mehr. Da es sich um zentrale Reflexe handelt, so ist der Zustand der Zentren dafür maßgebend; sowie bei erhöhter Labilität durch Bad, durch Alkohol, durch vorausgehende Reizungen das Krankheitsbild dem Experimentator gleichsam über den Kopf wachsen kann, so scheint eben die zentrale Hemmung bei dem Typus der Autoren eine größere gewesen zu sein, als gewöhnlich bei der Zosterform, wenigstens erzielte Werther bei einer derartigen Kranken, die im übrigen vollkommen hierhergehört (16jähr. Mädchen, Verbrennung, Rentenkampf, Pseudohysterie, Entstehen der Phänomene nach psychischen Traumen usw.), durch bloßes Bestreichen mit der Blechkappe des Blaustiftes ein nekrotisierendes Phänomen. 2. Sie bekamen nach Faradisation Phänomene, bezogen aber den Fleck auf einen älteren symmetrischen Herd. Sie erzielten einen Herd, lassen ihn aber nicht gelten, weil ein symmetrischer auftritt. Der Fleck entsteht neben der faradisierten Stelle. Dieser Versuch beweist mit den vielen negativen anderen Versuchen (Reiben mit der Bürste) usw. zunächst einmal das eine, daß auch stärkste Vasodilation bis zur Epidermisabscheuerung ihr angenommenes Toxin nicht zur Verankerung bringt, beweist weiters aber auch, daß es sich nicht um kurze Lokalreflexe sondern, wenn man den Versuch positiv deuten will, um zentralen Reflex mit Ausstrahlung in die Metamere handeln kann. 3. Endlich bekamen die Autoren anscheinend immer Resultate, wenn sie an der gestauten oder anämischen Extremität faradisierten (streifenförmige Riesenquaddel mit nässenden Punkten), sie beziehen beide Fälle auf günstige Bedingungen für die Toxinverankerung. Weiters sahen sie unmittelbar nach einem Aderlaß ein Phänomen auftreten, was einem Versuch fast gleichzusetzen wäre. Daß auch bei dieser Patientin zerebrale Auslösung der Phänomene mitbestand, wurde oben erwähnt. Nach allem gewinnt man den Eindruck, daß die Versuche vielfach positiv ausgefallen sind, aber immer negativ gedeutet wurden. Dies ist bedauerlich, weil das Krankheitsbild, wo es durch die Autoren von dem Zweifel an seiner Echtheit befreit ist, wegen Raschheit seiner Phänomene nach unserer Meinung das eindringlichste Beispiel eines vasomotorischen Vorganges bleiben wird. Allerdings nicht mehr

das einzige; wir möchten aus den Beobachtungen der letzten Jahre nur zwei Tatsachen erwähnen, die ebenfalls keine andere Deutung mehr zulassen.

Wir mußten bei unseren seinerzeitigen Versuchen mehrfach über das Vorkommnis berichten, daß bei aufgelegtem indifferenten Pflaster das Phänomen die bedeckte Hautstelle verschonte, sich um das Pflaster mit stärkerer Betonung der Partie neben dem Pflasterrand lokalisierte, während andererseits wieder nach Abnahme des Pflasters die ursprünglich bedeckte Stelle der Ort für ein höheres Phänomen wurde. Török wäre nicht der geschickteste Bekämpfer der nervösen Auffassung, wenn er sich hätte diese Tatsachen entgehen lassen. Wir deuteten die Tatsachen damals so, daß der minimale Druck des Pflasters genügt, um bei später einschießenden Veränderungen die Stelle zu verschonen, während nach

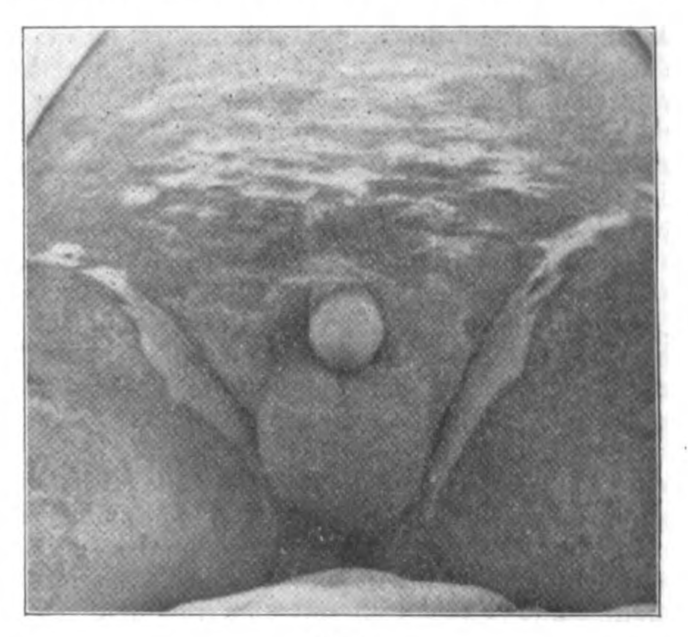


Fig. 1.

Abnahme des Pflasters die Stelle als gereizt und hyperämisiert um so stärker befallen wird. Wir konnten schon in Budapest über einen Fall von Urtikaria berichten, der die Richtigkeit dieserDeutung ergab, präziser noch ging diese seither aus den Fällen von lokaler Über- und Unterempfindlichkeit hervor und wir verweisen in dieser Richtung hauptsächlich auf einen Fall, der eine Kopie obigen Versuches darstellt, insofern in demselben der Druck des Skrotums ausreichend war, um unter ihm die Entwicklung eines Quecksilbererythems zu verhindern. (Archiv

für Dermatologie. Bd. CVIII.) Wir haben seither in derselben Präzision dasselbe Vorkommnis bei einem Ekzem nach einem auf eine Sklerose der Glans applizierten Quecksilberpflaster konstatieren können.

Noch deutlicher kam die Unterempfindlichkeit vorübergehend gedrückter Hautstellen in dem abgebildeten Fall (vgl. Fig. 1 u. 2) zum Ausdruck.

Es handelte sich um ein universelles Ekzem unbekannter Ursache mit nachfolgendem Jucken, Pigmentation und Lichenifikation. Die Hautveränderungen verschonteu in viel präziserer Weise, als es das Bild wiedergibt, gedrückte Hautfalten u. zw. in der Achselhöhle je die bei Ruhelage der Arme am tiefsten gelegenen Hautfalten, am Unterbauch des fettleibigen Patienten die im Sitzen in die Tiefe verlagerten horizontalen



Fig. 2.

Hautfalten, aus gleichem Grunde einen der Genitokruralfalte und das Skrotum betreffenden symmetrischen Herd. Die Haut blieb hier vollkommen normal, zeigte kein Ekzem, keine Pigmentation und keine Lichenifikation, obwohl alle angegebenen Lokalisationen für gewöhnlich als Orte der Reizung stärkere Veränderung zeigen.

Die zweite Tatsache betrifft das spontane Verschwinden der Warzen auf der einen Hand, wenn die Warzen der

anderen Hand mit einem Ätzmittel behandelt werden, wie dies zuerst Waelsch für Exkochleation und Lapis, nach ihm Genewein für Trichloressigsäure allein und Rothbaum nach Salpetersäure allein sah (Münch. med. Wochenschr. 1911). Nach dem parakeratotischen Exfoliationssaum um die unbehandelten Warzen vor ihrer Rückbildung kommt Waelsch mangels einer anderen befriedigenden Erklärung zur Annahme eines entzündlichen Reflexes und zu derselben Erklärung werden auch alle späteren Beobachter dieses insonten Versuches kommen. Da auch hier ein zentraler Reflex vorliegt, so wird nur der positive Versuch und nicht der negative etwas aussagen. Rechnet man noch den Morbus Raynaud, dessen trophische Störungen z. B. von Phleps und Bertens in unserem Sinne erklärt werden, hinzu, so geht daraus hervor, daß die nervöse Auffassung neuen Tatsachen wohl begegnen kann, während die hämatogene Theorie noch immer dem Herpes zoster, gleichgültig ob es sich um einen traumatischen oder Arsenzoster handelt, auszuweichen gezwungen ist.

Aus der Königlichen dermatol. Universitätsklinik zu Breslau.
(Direktor: Geheimrat Prof. Dr. Neisser.)

Ein Fall von Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica.

Von

Dr. **I. Friedeberg,**
Assistenten der Klinik.

Im letzten Märzheft des Archivs für Dermatologie und Syphilis erschien eine Abhandlung von Matzenauer und Polland über eine Erkrankung, der sie den Namen Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica gaben und bei der folgender Symptomenkomplex vorhanden ist:

„Es finden sich eigenartige, spontane, meist an symmetrischen Stellen auftretende Entzündungserscheinungen in chronischen Nachschüben, die teils als Erythem und urtikarielles Ödem, meist jedoch in Form einer nässenden Dermatitis, selten unter dem Bilde der spontanen Hautnekrose in Erscheinung treten. Gleichzeitig finden sich meist vasomotorische Störungen der Kreislauforgane und des Herzens, nicht selten auch psychische Störungen. Diese Veränderungen fanden sich immer nur bei dysmenorrhoischen Frauen."

Kurz nach Erscheinen dieser Arbeit wurde unsere Poliklinik von einer Patientin mit einer Hautaffektion aufgesucht, die zuerst von allen Kollegen für artifiziell aufgefaßt wurde und die sowohl in ihren klinischen Symptomen, wie auch anamnestisch frappante Übereinstimmung mit den von den obengenannten Autoren mitgeteilten Fällen zeigte, wie die beigegebenen Bilder und die hier folgende Krankengeschichte bestätigen werden:

Anamnese: Vater ist an Lungentuberkulose, Mutter an Ca. der Cervix gestorben.



Die jetzt 30 Jahre alte Patientin hat als Kind Masern, Scharlach, Diphtherie, wiederholt auch Halsentzündung, Lungenspitzenkatarrh und Magenkatarrh gehabt. Erste Periode hatte sie mit $18^1/_2$ J., die 4 Tage dauerte, die zweite erst nach $1^1/_2$ J. und die späteren in Pausen von 2—6 Mon. Vor 3 Jahren bildeten sich an symmetrischen Stellen beider Unterarme und Handrücken ohne jede Veranlassung gelbe Flecke, die von selbst nach Stunden wieder verschwanden. Seit zwei Jahren hat sie starke stechende Schmerzen im Unterleib, die trotz ärztlicher Behandlung an Intensität nicht nachlassen und besonders stark zur Zeit der vergeblich erwarteten Menses auftreten.

Vor $^3/_4$ Jahren schwollen plötzlich beide Beine und bald darauf auch das Gesicht sehr stark an. Pat. ist von Jugend auf sehr leicht erregbar und wechselt ohne jede Veranlassung sehr häufig die Farbe des Gesichts. Im Dezember 1910 trat nach einer sehr heftigen seelischen Erschütterung über den Tod eines nahen Anverwandten zum ersten Male eine der jetzigen gleiche Erkrankung der Haut auf, und zwar 8 Tage nach der wiederum umsonst erwarteten Periode. In der Nacht verspürte die Patientin zuerst neben Übelkeit und Kopfschmerzen ein sehr schmerzhaftes Brennen an beiden Wangen und am Morgen bemerkte sie an den entsprechenden Stellen mehrere bis pflaumengroße Blasen, die noch im Laufe des Tages platzten und eine klare Flüssigkeit entleerten, die zu gelblichbraunen Krusten eintrocknete. Die Affektion heilte innerhalb 4 Tagen ab, ohne Narben zu hinterlassen. Nach weiteren 4 Wochen, als abermals die Periode ausblieb, spielte sich ein ähnlicher Prozeß am Stamm ab, und zwar entstanden kurz hintereinander zwei symmetrische Prozesse an den inneren oberen Segmenten beider Mammae und je ein einzelner am Stamm und unterhalb der linken Mamma (s. Bild), bald folgten weitere nicht ganz symmetrische Effloreszenzen an der Außenseite der rechten Wade noch jetzt durch einen etwa 10 *cm* langen und 3 *cm* breiten dunkel pigmentierten Fleck angedeutet, und links innen unterhalb der Patella und über dem Malleolus internus. In dieser Weise wiederholten sich im Laufe des Jahres diese Prozesse an fast stets symmetrischen Stellen etwa 10 mal und waren von Atembeschwerden, Herzbeklemmungen und auffallend starken Schmerzen im Unterleib begleitet. Sonderbarerweise war der Rücken der Patientin von dieser Affektion stets verschont geblieben.

Die letzte Erkrankung begann vor etwa 4 Tagen — die Periode ist seit 8 Wochen ausgeblieben — und zwar spürte die Patientin wiederum zunächst in der Nacht ein lebhaftes Brennen an der Brust und den Unterarmen und am Morgen zeigten die brennenden Stellen eine scharf umschriebene Röte. Als Patientin auf Rat eines Arztes diese Stellen mit Tinct. jodi behandelte, bildeten sich Blasen, die nach dem Aufplatzen eine helle Flüssigkeit entleerten.

Status: 30./IV. 1912. Patientin ist eine mittelgroße Person von schwachem Körperbau. An beiden Lungenspitzen, besonders links, ist Dämpfung und geringe Schallverkürzung vorhanden, ebenso vereinzeltes



Giemen. Die Dämpfungsgrenzen des Herzens sind nicht erweitert, Puls 140 in der Minute.



Fig. 1.

An beiden Wangen sind talergroße, runde, etwas dunkler als die umgebende Haut gefärbte Flecke sichtbar. Oberhalb beider Mammae befinden sich zwei rhomboide, 10 *cm* lange und 4 *cm* breite Effloreszenzen, die sich scharf gegen die gesunde Haut absetzen. Sie sind von dunkelroter Farbe, an den Randpartien von schwärzlichen Krusten, im Zentrum von sero-fibrinösen Massen belegt, und in den übrigen Teilen ist der Papillarkörper sichtbar. An der linken Mamma befindet sich außerdem noch im inneren oberen Segment ein ähnlicher, nur etwas größerer Herd, ohne Pendant an der rechten Mamma, und am Stamm ein einzelner, aber fast verheilter Herd. Im oberen Drittel der Streckseite beider Unterarme sieht man wiederum zwei gleich aussehende Effloreszenzen und an beiden Handrücken hebt die braun verfärbte Epidermis sich in pergament-

papierähnlichen, großen Lamellen von der Kutis ab. An der rechten Wade befindet sich ein 10 *cm* langer und 3 *cm* breiter dunkelpigmentierter Fleck und am linken Unterschenkel zwei ebenso aussehende Flecke unterhalb der Patella und oberhalb des Malleolus internus.

Die Hautsensibilität ist normal, auch an den früheren, jetzt durch Pigmentation erkennbaren Herden. Es besteht geringe Dermographie.

Die psychiatrische Untersuchung in der Königlichen psychiatrischen Universitätsklinik ergab, daß die Patientin psychopathisch ist und erhöhte Affektlabilität hat.

Es besteht noch geringe Endometritis, und auf eine Anfrage in der Königlichen Frauenklinik zu Breslau wurde uns mitgeteilt, daß Pat. dort vor zwei Monaten wegen Endometritis, Anteflexio und Adnexitis duplex behandelt worden ist.

Verlauf: 2./IV. 1912. Patientin verspürte in der vergangenen Nacht wieder Unbehagen, Kopfschmerz und Brennen an der linken Brust. Im medialen oberen Segment der linken Mamma (s. Bild) ist ein ovaler, hellroter Herd, in dem sich vereinzelt hanfkorngroße Bläschen befinden, mit intakter Decke, während die Epidermis an anderen Stellen verletzt ist. Auf Befragen gibt Patientin an, daß sie hier wegen des starken



Fig. 2.

Brennens gerieben habe. Nach kurzer Zeit platzen auch die noch vorhandenen Bläschen auf und ihr Inhalt konfluiert zu großen Tropfen, die sich bald zu einer braunen Kruste umwandeln.

4./IV. Die Haut des Handrückens ist ohne jede lokale Behandlung von selbst wieder unter Hinterlassung gelblicher Flecke abgeheilt.

Nach einer Pause von 12 Wochen stellt sich heute plötzlich unter starken Schmerzen im Unterleib die Periode wieder ein.

8./IV. Die Menses hören heute nach starken Blutungen wieder auf.

9./IV. Nach starkem Brennen zeigen die alten Pigmentflecke an beiden Unterschenkeln tiefrote Färbung, die nach Stunden wieder verschwinden, ohne daß es zu weiteren Hautveränderungen kommt. Pat. hat sich beherrscht und nicht gerieben.

15./IV. Nach starkem Brennen in der Nacht stellt sich im medialen unteren Quadranten der linken Brust, bald darauf auf dem alten Herde des Sternums und auf der rechten Mamma ein neuer Herd ein. An der Mamma ist er oval, am Sternum fast rechteckig.

23./IV. Neue Herde an der linken Mamma.

Patientin erhält von nun an täglich 3 Ovaraden-Triferin-Tabletten.

2./V. bis 7./V. Periode mit vorangehenden Schmerzen.

8./V. 10 cm^3 Normal-Serum intravenös.

9./V. Dasselbe.

10./V. Dasselbe.

11./V. Dasselbe.

13./V. Patientin wird entlassen. Neue Herde sind nicht mehr aufgetreten. Die alten erscheinen als dunkelpigmentierte Flecke. Bei weiteren Besuchen in der Klinik (20./V., 3./VI.) berichtet die Patientin, daß neue Schübe nicht aufgetreten sind und daß ihr Allgemeinbefinden sehr gut ist.

Zweifellos gehört also diese Erkrankung in die Gruppe derjenigen Krankheiten hinein, die von Matzenauer und Polland unter der Bezeichnung Dermatitis dysmenorrhoica symmetrica zusammengefaßt worden sind. Ihr Verlauf ist derselbe: An einer umschriebenen Hautstelle entsteht zunächst, am häufigsten während des Schlafes, ein intensives Brennen, gleichzeitig zeigen die befallenen Stellen eine verhältnismäßig helle Rötung und bald darauf auch urtikarielle Schwellung; kurze Zeit später hebt sich die obere Epithelschicht blasenförmig ab, die Blasendecke platzt und der Inhalt der einzelnen Bläschen fließt zusammen und trocknet schnell zu braungelben Krusten ein. Die erkrankte Stelle präsentiert sich jetzt als „eine entzündlich gerötete, nässende, teilweise mit dünnen sero-fibrinösen Krusten bedeckte Wundfläche". Diese Stellen heilen nach wenigen Tagen spontan wieder ab

und hinterlassen nur dunkelpigmentierte Flecke. An den Handrücken trat die Affektion in der Weise auf, daß das Erythem sofort in große Blasen überging, deren Residuen bei der Aufnahme der Patientin in die Klinik noch deutlich sichtbar waren.

Auch Form und Lokalisation der Herde sind absolut ebenso wie in den Fällen von Matzenauer und Polland. Die Affektion begann auf einer Gesichtshälfte, ging dann auf die Vorderseiten des Stammes, die Arme und die Beine über, und zwar in der Weise, daß nach Entstehen eines Herdes zuerst an der symmetrischen Stelle des Körpers ein zweiter Herd auftrat. Die Herde an den gestreckten Partien des Körpers waren länglich, während die an den gewölbten rundlich sind.

Ferner kann ich auch die Beobachtung beider Autoren in bezug auf die Spontanität des Auftretens der Effloreszenzen nur bestätigen. Abgesehen von den glaubwürdigen Angaben der Patientin, die unter ihrem Leiden sehr litt, da sie stets bei seinem Auftreten ihre Stellung als Dienstbote verlor, konnte ich wiederholt das Entstehen und die Entwicklung einzelner neuer Herde in der Klinik genau beobachten, wobei ich die Patientin von dem Wartepersonal und den anderen Kranken beaufsichtigen ließ, um jeden künstlichen Reiz von ihrer Seite ausschließen zu können. Die einzelnen Herde entwickelten sich hierbei bis zur Blasenbildung mit völliger Intaktheit des Epithels, dann war allerdings das Juckgefühl so intensiv, daß die Kranke reiben mußte, bis Serum austrat.

Der strikteste Beweis für die spontane Entstehung der Effloreszenzen liegt für mich aber in der Unmöglichkeit, sie durch äußere Reize hervorzurufen. Weder auf mechanischem Wege, noch mit Hilfe des faradischen Pinsels war es möglich, auf intakter Haut ähnliche Prozesse zu erzeugen. Nur einmal entstand bei lebhafter Bestreichung mit dem faradischen Pinsel auf dem Boden einer alten Effloreszenz eine neue in typischer Entwicklung.

Daß psychische Erregungen von hervorragender Bedeutung für die Entstehung des Leidens ist, kann ich mit den beiden zitierten Autoren bestätigen. Auch bei meiner Patientin traten die Effloreszenzen das erstemal nach einer heftigen Gemütsbewegung auf und wiederholten sich oft nach

vorangegangenen psychischen Alterationen. Die gleichfalls vorhandenen nervösen funktionellen Störungen des Herzens und des Blutkreislaufes, die ihren Ausdruck in leichtem Erröten und Erblassen, leichtem Herzklopfen und Pulsbeschleunigung bis 140 in der Minute findet, führe ich auf die vorhandene Chlorose zurück, wobei ich zunächst dahingestellt lassen will, inwieweit diese mit der Dermatitis zusammenhängt.

Das bedeutendste Symptom der Erkrankung sind aber die Störungen, die vom Genitalapparat ausgehen. Die ersten Menses hatte die Patientin mit $18^{1}/_{2}$ Jahren, die zweiten erst nach $1^{1}/_{2}$ Jahren und die übrigen wiederholten sich in Pausen von 2 bis 6 Monaten. Seit zwei Jahren leidet Patientin an stechenden Schmerzen im Unterleib, die besonders um die Zeit der erwarteten Menses sich ganz außerordentlich steigern. Wenn ich auch nicht behaupten will, daß die Dermatitis eine unmittelbare Folge der Dysmenorrhoe ist, so kann man auch besonders mit Rücksicht darauf, daß ihr erstes Auftreten zeitlich mit einem Ausbleiben der Periode zusammenfällt, daß sie besonders häufig zur Zeit der Periode auftritt und daß bei allen von Matzenauer und Polland angeführten Fällen Dysmenorrhoe mit Dermatitis verbunden ist, der Meinung sein, daß beide Erkrankungen in Verbindung miteinander stehen.

In seiner Arbeit über die Beziehungen der weiblichen Geschlechtsorgane zur Haut kommt H. W. Freund auf Grund eines ausgedehnten Literaturstudiums zu dem Schlusse, daß „die an physiologische und pathologische Veränderungen der weiblichen Genitalien, insbesondere der Eierstöcke, geknüpften Störungen der Ernährung und der Nerventätigkeit sich besonders leicht in der Haut dokumentieren und für sich allein Hautkrankheiten veranlassen können". Und zwar sind es in erster Linie die Veränderungen des Stoffwechsels, die während der normalen Generationsvorgänge Veränderungen der Haut, wie Erytheme, Urtikaria, Ekzem usw. verursachen können, Folgeerscheinungen, die sich auch bei pathologischen Veränderungen der Genitalien, insbesondere der Eierstöcke einstellen.

Angeregt durch die Untersuchungen von Neumann und Herrmann über Lipoidämie ist nun Matzenauer und



Polland der einwandfreie Nachweis gelungen, daß sich auch bei der von ihnen beobachteten Dermatose Stoffwechselanomalien vorfinden. Mit Hilfe einer sehr feinen Technik, die ich weiter unten schildern werde, hatten Hamburger und Neumann eine Anreicherung des Blutes des schwangeren Weibes mit fettartigen Substanzen, besonders Cholesterinester, gegenüber dem Blute einer nicht Graviden und bes. dem Blute von Kindern gefunden, und sie waren nach eingehenden Tierexperimenten zu dem Schlusse gelangt, daß der „Wegfall der Ovarien bzw. der Ausfall der Ovarialfunktion, endlich im besonderen der Ausfall der Follikeltätigkeit der Ovarien zur Lipoidämie führt".

Matzenauer und Polland haben unter Benutzung der gleichen Untersuchungstechnik nachgewiesen, daß bei allen Fällen von Dermatitis dysmenorrhoica eine ausgesprochene Lipoidämie vorhanden war, obwohl keine der Patientinnen gravid war. Sie ziehen hieraus den Schluß, daß diese Dermatose nur bei Frauen vorkommt und „auf einer Allgemeinerkrankung beruht, höchstwahrscheinlich bedingt durch toxische Stoffwechselprodukte infolge Funktionsausfall des Follikelapparates der Keimdrüsen". Matzenauer und Polland glauben also, daß die abnormen Stoffwechselprodukte, deren Vorhandensein durch die Lipoidreaktion erwiesen ist, „durch autotoxische Wirkung" die Dermatose erzeugen.

Ich habe nun die Lipoidreaktion in dem hier vorliegenden Falle nach Neumann und Herrmann nachgeprüft: ich stellte mit 75%igem Alkohol Extrakt aus dem Blute der Patientin, einer gesunden Frau und einer Hochgraviden her. Diesen Extrakten setzte ich tropfenweise 2·5%ige Platinchlorid-Lösung in 95%igem Alkohol, in einer zweiten Versuchsreihe Wasser oder verdünnten Alkohol zu. Bei dem Blutextrakt der Graviden trat nun bei Zusatz von nur wenigen Tropfen Wasser sofortige starke Trübung ein, auf Zusatz von Platinchloridlösung blieb er aber klar, während der Blutextrakt der gesunden Frau ein umgekehrtes Verhalten zeigte. Der Blutextrakt unserer Patientin nun zeigte ein nicht ganz so klares Bild. Es mußte, damit Trübung eintrat, mehr Wasser als bei der Graviden zugesetzt werden, jedoch trat auch bei Zusatz

einer größeren Menge Platinchloridlösung, bei der das Blut der Graviden noch klar blieb, eine geringe Trübung ein; man kann also sagen, daß das Blut der Patientin auch Lipoide enthält, wenn auch nicht in so großen Mengen wie die Hochgravide.

Welches jedoch der Zusammenhang zwischen der Dermatose und den abnormen Stoffwechselprodukten ist — der von Matzenauer und Polland angegebene, ist nicht ganz befriedigend — darüber gibt eine Arbeit von Schickele über die innere Sekretion der Ovarien Aufschluß. Schickele hat Preßsaft aus Ovarien und Uterus dargestellt und hat diesen tropfenweise einem System von Plasma und Pferdeserum (gleiche Teile: 15 Tropfen) zugesetzt, wobei sich herausstellte, daß ein Tropfen genügte, um die Gerinnungszeit um eine Stunde zu verzögern, während sie durch Preßsaft aus anderen Organen verringert wird. Die gerinnungsverzögernde Substanz muß als Antithrombin angesehen werden. Während der Menstruation gerinnt das Körperblut nicht langsamer als außerhalb derselben. Ein Übergang dieser Substanz in den Körperkreislauf findet also nicht statt, dagegen ist er im Menstruationsblut sehr stark und dieses kann noch nach Monaten die Gerinnung des Systems Plasma plus Serum um viele Tage aufhalten. Daß dieses Antithrombin in den Ovarien und nicht in der Uterusschleimhaut gebildet wird, geht daraus hervor, daß es im Preßsaft aus dem Uterus einer Frau in der Menopause nicht mehr vorhanden ist. Ferner ist durch mehrfache Versuche festgestellt, daß die Ovarien eine blutdruckherabsetzende Substanz enthalten. Alkoholischer Extrakt, anfangs auch mit Organpreßsaft, von den Ovarien und der Uterusschleimhaut, wurde Kaninchen injiziert, und der Blutdruck wurde für mehrere Stunden herabgesetzt. Extrakte aus anderen Organen wirken blutdrucksteigernd. Daß es sich hierbei um eine direkte Wirkung auf die Gefäßwand handelt, geht aus folgendem Versuch hervor:

Wenn man einen Tropfen des Preßsaftes in den Konjunktivalsack träufelt, so tritt eine deutliche Erweiterung der Konjunktivalgefäße auf, die mehrere Minuten besteht und dann langsam zurückgeht.



Diese Substanzen sind nun wahrscheinlich die unmittelbare Veranlassung für die hier vorliegende Dermatose. Leider war es mir nicht möglich, ihr Vorhandensein im Blute der Kranken nachzuweisen, da diese nicht mehr in der Klinik war, als ich die Arbeit von Schickele fand.

Der Weg, auf dem diese Substanz, ein Produkt der inneren Ovariensekretion, zu den einzelnen Herden gelangt, ist zweifellos die Blutbahn, da durch den Versuch von Goltz bewiesen ist, daß die Beziehungen der weiblichen Geschlechtsorgane in ihren physiologischen und pathologischen Veränderungen zu anderen Organen in erster Linie durch das Blut vermittelt werden. Goltz durchschnitt einer Hündin das Rückenmark in der Höhe des 1. Lendenwirbels und doch konnte das Tier nachher noch konzipieren und ein lebendiges Junge allein zur Welt bringen. Auch die Zitzen hatten sich gut entwickelt und Laktation und Säugen erfolgte wie bei einem normalen Tiere. Da, wie sich bei der bald darauf vorgenommenen Sektion herausstellte, die getrennten Enden des Rückenmarks durch eine etwa 1 *cm* lange Bindegewebsmasse getrennt waren, so können die Generationsvorgänge unter Ausschaltung des Nervensystems nur durch Vermittlung der Blutbahn, und zwar durch Produkte der inneren Sekretion hervorgerufen worden sein.

Nach langen Jahren der Vergessenheit wurde diese Lehre von der Blutbahn als dem einzigen Bindeglied zwischen Ovarien und den anderen Organen wieder neu und endgültig von Halban bewiesen. Er entfernte menstruierenden Affen, Pavianen, die Ovarien und implantierte diese, nachdem die Menstruation längere Zeit zessiert hatte, wieder an irgend einem Teil des Körpers, unter der Bauchhaut, zwischen Muskeln und Faszie usw., jedenfalls so, daß keine Nervenverbindung vorhanden sein konnte, und nach wenigen Monaten traten wieder regelmäßige Menses auf, die nach erneuter Entfernung der Ovarien wiederum sofort schwanden. Hiermit kann als bewiesen angesehen werden, daß die Produkte der inneren Sekretion der Ovarien auf dem Blutwege zu den entfernter liegen-

den Organen gelangen, bei denen sie ihre Wirksamkeit entfalten.

Auch die von Schickele gefundenen gerinnungsverzögernden und blutdruckherabsetzenden Substanzen kommen also auf dem Blutwege zu den Gefäßen der Genitalien, die sie erweitern und von denen sie unter normalen Verhältnissen bei der Menstruation ausgeschieden werden; Sckickele konnte sie experimentell im Menstruationsblut nachweisen. Ein Bruchteil von ihnen kommt aber auch entgegen den Behauptungen Schickeles in den Körperkreislauf, denn Birnbaum und Osten haben nachgewiesen, daß das gesamte Körperblut während der Periode langsamer gerinnt, und von Ott hat auch den von anderer Seite bestätigten Befund erhoben, daß der Blutdruck im Körper einer Frau während der Menstruation geringer ist als zu anderen Zeiten. Bei Störungen der Funktion der weiblichen Drüsen, bei denen die periodische Blutung verringert wird oder völlig aufhört, kommen diese Stoffe aber in größeren Mengen in den allgemeinen Körperkreislauf, führen hier zu Blutungen aus den Schleimhäuten — den vikariierenden Blutungen — oder greifen die Gefäßwand der Kapillaren der Haut an, dilatieren die Gefäße und bedingen so die Effloreszenzen, welche die hier vorliegende Dermatose charakterisieren. Die Symmetrie der Herde erklärt sich nach meiner Meinung hierbei aus ihrer hämatogenen Entstehung: Die anatomischen Verhältnisse, die auf der einen Seite des Körpers den im Blut kreisenden Stoffen eine Angriffsmöglichkeit bieten, sind auf der anderen Seite die gleichen und führen daher hier zu den gleichen Veränderungen, sie veranlassen auch das fast gleichzeitige Auftreten der symmetrischen Herde; die symmetrischen Stellen des Körpers sind von dem Ursprungsorte der Toxine, den Ovarien, gleich weit entfernt und werden von ihnen daher fast gleichzeitig erreicht.

Die Lipoide, die sich bei dieser Dermatose auch im Blute finden, sind nicht als ihre Erreger aufzufassen, sie sind nur der Ausdruck des gestörten Stoffwechsels, der gleichzeitig das Vorhandensein der schädlichen Toxine bedingt.

Die von Matzenauer und Polland mit dem Namen Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica bezeichnete Erkrankung



ist also als eine spontan, auf hämatogenem Wege entstandene Dermatose aufzufassen, die den Menstrualexanthemen nahe steht.

Literatur.

1. Matzenauer und Polland. Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. CXI.

2. Philippson. Über Embolie und Metastasen der Haut. Arch. für Dermatologie und Syphilis. Bd. LI.

3. Freund, H. W. Beziehungen der weiblichen Geschlechtsorgane zu anderen Organen. Lubarsch und Ostertag. 1896. 2.

4. Opel. Menstrualexantheme. Derm. Zeitschr. 1908.

5. Schickele. Untersuchungen über innere Sekretion der Ovarien. Biochemische Zeitschrift. 1912.

6. Halban. Ovarien und Menstruation. Veit, Handbuch der Gynäkologie.

7. Birnbaum und Osten. Untersuchungen über die Gerinnung des Blutes während der Menstruation. Arch. für Gynäkologie. Bd. LXXX.

8. v. Ott. Gesetz der Periodizität der physiologischen Funktionen im weiblichen Uterus. Zentralbl. für Gynäkologie. 1890.

9. Neumann und Herrmann. Biologische Studien über die weiblichen Keimdrüsen. Wiener klin. Wochenschr. 1911.

10. Goltz. Pflügers Archiv. Bd. IX.

Dermatitis symmetrica dysmenorrhoica.

Bemerkungen zu Matzenauers und Pollands gleichnamigem Aufsatz in Band CXI, Heft 2, dieses Archivs.

Von

Prof. Dr. **P. Mathes** (Graz).

Unter diesem Namen haben Matzenauer und Polland ein Krankheitsbild beschrieben, das sie als ein einheitliches den Angioneurosen gegenüberstellten, wie sie in letzter Zeit besonders von Kreibich bearbeitet worden sind. Sie halten sich dazu berechtigt, weil sie glauben, daß die von ihnen beobachteten Entzündungserscheinungen in der Haut mit Funktionsstörungen des Genitale in Zusammenhang stehen und daß das von ihnen angenommene toxische Agens vom Blute aus die Gefäßinnenwand primär schädige.

Dieser Auffassung stellen sich nicht unbeträchtliche Schwierigkeiten entgegen. Eine Lösung dieser Schwierigkeiten ergibt sich aus der Betrachtung der Gesamtkonstitution der Individuen, an denen Matzenauer und Polland ihre Beobachtungen angestellt haben. Aus den mitgeteilten Krankengeschichten und den ihnen beigegebenen Bildern geht unzweifelhaft hervor, daß es sich bei den Kranken um die Konstitutionsanomalie handelt, die ich vor kurzem in einer ausführlichen Monographie als asthenischen Infantilismus bezeichnet habe.[1]) Er ist charakterisiert durch eine formale und funktionelle Entwicklungs-

[1]) Der Infantilismus, die Asthenie und deren Beziehungen zum Nervensystem. Berlin. Karger 1912.

hemmung, die sich auf mehr oder minder große Bezirke des ganzen Körpers erstreckt und pathogenetische Bedeutung vor allem dann gewinnt, wenn das Nervensystem von der Entwicklungshemmung besonders betroffen ist. Sie gibt sich dort zu erkennen in einer herabgesetzten Widerstandsfähigkeit sowohl des zerebrospinalen als auch des vegetativen Nervensystems. Beide sind besonders leicht empfänglich, Reize aller Art aufzunehmen und tauglich, sie mit auffallender Leichtigkeit fortzuleiten.

Es hieße die Krankengeschichten von Matzenauer und Polland wiederholen, wollte ich alle die Erscheinungen aufzählen, die bei ihren Kranken dem asthenischen Infantilismus angehören. Besonders soll nur hervorgehoben werden die regelmäßig wiederkehrende Angabe über nervöse und tuberkulöse Erkrankungen in der Aszendenz, die die Konstitutionsanomalie als in der Keimanlage begründete charakterisieren. Ebenso ist Dysmenorrhoe sowie spärliche und häufig aussetzende Menstruation eine ganz typische Erscheinung bei asthenischem Infantilismus; doch soll jetzt schon erwähnt werden, daß nicht selten auch profuse Menstruationen und heftige atypische Blutungen längere menstruationsfreie Intervalle unterbrechen. Leider fehlen in Matzenauers und Pollands Krankengeschichten Angaben über den Zustand des Genitale, doch ist immerhin zuzugeben, daß bei der enormen Häufigkeit von Genitalhypoplasien bei Dysmenorrhoe und asthenischem Infantilismus in dem einen oder anderen Falle das Genitale der Kranken in seiner Entwicklung zurückgeblieben sein mag.

Wenn nun Matzenauer und Polland die Enstehungsursache der Krankheit darin suchen, daß die nach ihrer Meinung hypoplastischen Ovarien ein toxisches Agens ungebunden lassen, das die Hormone normal funktionierender Ovarien absättigen, so fehlt für die Annahme der Hypoplasie der Ovarien — wie erwähnt — einerseits der objektive Nachweis, andererseits aber lassen sich aus den von ihnen beobachteten Störungen der Menstruation die Schlüsse nicht ziehen, die sie gezogen haben.

Für einen regelmäßigen Ablauf der Menstruation sind nicht nur funktionierende Ovarien erforderlich, sondern er ist auch



abhängig von der Beschaffenheit des Uterus und des ihn versorgenden und — wie ich in meiner Monographie wahrscheinlich zu machen mich bemüht habe — die vom Ovarium ausgehenden chemischen Reize vermittelnden Anteiles des sympathischen Nervensystems. Wir wissen ferner aus der operativen Gynäkologie, wie geringe Mengen von absichtlich oder zufällig zurückgelassener Ovarialsubstanz genügen, um die menstruellen Blutungen aufrecht zu erhalten. Aus der Beweisführung von Matzenauer und Polland fallen aber ganz heraus die Fälle von asthenischem Infantilismus mit Hypoplasie des Genitale, bei denen Uterusblutungen in vermehrter Stärke und Häufigkeit auftreten; solche Fälle sind gar nicht selten und ich zweifle nicht, daß bei den in Frage stehenden Hauterkrankungen auch einmal profuse Blutungen zur Beobachtung kommen werden.

Es stellt sich aber noch eine andere bedeutende Schwierigkeit der Auffassung Matzenauers und Pollands entgegen und das ist das Auftreten der Erkrankung gerade zu der Zeit, in der die Sexualität des Weibes sich eben entwickelt, zur Zeit der Pubertät. Die Autoren weisen zwar auf die Ausführungen Hamburgers hin, der den angioneurotischen Symptomenkomplex auch schon im Kindesalter beobachtet hat; so stürmische Erscheinungen, wie sie Matzenauer und Polland an ihren Kranken beobachtet haben, sind aber im Kindesalter nicht bekannt. Wenn da die genannten Autoren vom Standpunkte ihrer Hypothese Zuflucht bei der Annahme suchen, „daß die innere Sekretion der Keimdrüsen noch nicht, jene der Thymus nicht mehr ausreichend ist,“ so bewegen sie sich auf sehr unsicherem, wenig bearbeiteten Boden und tragen der Tatsache keine Rechnung, daß Persistenz oder Hypertrophie des Thymus mit zu den anatomischen Charakteren des Infantilismus zählen.

Zur weiteren Stütze ihrer Hypothese beziehen sich Matzenauer und Polland auf die Untersuchungen von Neumann und Hermann, die bei Funktionsausfall des Follikelapparates (Gravidität, Wochenbett, Klimakterium) eine Vermehrung der Lipoide im Blut regelmäßig gefunden haben wollen. Matzenauer und Polland verwerten die auch in ihren Fällen



nachgewiesene Lipoidämie im angeführten Sinne, wobei sie der Anschauung nicht Rechnung tragen, daß die Entwicklung und der Fortbestand der Geschlechtscharaktere und damit auch der Menstruation höchstwahrscheinlich gar nicht an den Follikelapparat, sondern an den sogenannten interstitiellen Drüsenapparat des Ovariums gebunden sind; sie nehmen aber auch keine Rücksicht darauf, daß der Funktionsausfall des Follikelapparates z. B. in der Gravidität keineswegs erwiesen ist (Seitz). Die Lehre von Neumann und Hermann ist heute auch noch keineswegs so fest begründet, daß man daraus so weitgehende Schlußfolgerungen ziehen dürfte, wie Matzenauer und Polland es getan haben.

Alle angeführten Schwierigkeiten kommen in Wegfall, wenn wir die Hypothese von der Hypofunktion der Ovarien in ihr Gegenteil verkehren. Zu dieser Behauptung leiten folgende Überlegungen. Der asthenische Infantilismus ist eine germinativ determinierte Konstitutionsanomalie. Die minderwertige Anlage, besonders die des Nervensystems, kann lange Zeit latent bleiben ja sie kann, wie dies auch in einigen Fällen von Matzenauer und Polland vorgekommen zu sein scheint, durch einen relativ guten Ernährungszustand verdeckt werden (dem für die Anomalie geschulten Blick bleiben die charakteristischen Stigmata trotzdem nicht verborgen). Dieser latenten Anlage droht die erste Gefahr in der erwachenden Sexualität — es kommt gerade zur Zeit der Pubertät besonders häufig zum „asthenischen Anfall", wie ich ihn in seiner Vielgestaltigkeit beschrieben habe. Ich stehe nicht an, die höchst interessanten Beobachtungen von Matzenauer und Polland als eine sichere Bereicherung unserer Kenntnis vom Symptomenbild des asthenischen Anfalles zu reklamieren.

Wir dürfen uns dabei nicht vorstellen, daß die Ovarien solcher Individuen besonders reichlich Hormone produzieren; es mag vielleicht sogar das Gegenteil der Fall sein. Der schwache Unterbau des asthenisch-infantilen Körpers aber vermag den Stürmen, die die erwachende Sexualität in psychischer und physischer Hinsicht mit sich bringt, nicht Stand zu halten, es kommt besonders zur Zeit der Menstruation zu funktionellen Störungen in allen möglichen Organsystemen; ich habe die nor-



male Menstruation mit allen ihren Begleiterscheinungen demnach auch als „das Urbild des asthenischen Anfalles" bezeichnet. Es läßt sich gut denken, daß dabei die innersekretorischen Produkte der Keimdrüsen das von Haus aus minderwertige Nervensystem sensibilisieren und für die geringsten Reize empfänglich machen. Dieser Zusammenhang von Geschlechtsfunktion und nervösen Störungen ist der Gynäkologie schon seit langem bekannt, er erklärt zum Teil auch manche gute Erfolge der Kastration bei nervösen Frauen, wie sie von A. Hegar inauguriert und lange Zeit empfohlen worden ist.

Was die Entstehungsweise der Hautaffektionen anbelangt, die Matzenauer und Polland beschrieben haben, scheint mir die Auffassung der Autoren, daß die Entzündung durch ein im Blute kreisendes Toxin auf hämatogenem Wege entstehe, nicht genügend begründet. Sie schließen dies daraus, daß die Entzündung an den Gefäßen beginne und als perivaskuläres Infiltrat ihrem Verlaufe folge. Dies ist wohl bei jeder Art von Entzündung der Fall und kann auch dann nicht anders sein, wenn der Entzündungsreiz durch die Gefäßnerven vermittelt wird, wie die von Kreibich neuestens wohlfundierte Angioneurosentheorie lehrt; denn die Gefäße sind eben das Erfolgsorgan der Gefäßnerven. Daß in den Fällen von Matzenauer und Polland entzündliche Erscheinungen an den Nerven selbst fehlten, ist selbstverständlich, berührt die Frage in keiner Weise und ist wohl auch von niemand anders erwartet worden.

Die Konzentration der Hormone und wohl auch des von Matzenauer und Polland supponierten Toxines im kreisenden Blute ist eine so unvorstellbar geringe, daß die Annahme, es könnten diese chemischen Körper die Gefäßwand durch bloßen Kontakt so schwer schädigen, unserem ganzen biologischen Denken zuwiderläuft; das bringt keines von den bekannten chemischen Agentien, die zur Entzündung führen, zu Stande. Die Hormone greifen, wie das von O. B. Meyer für das Adrenalin nachgewiesen ist, wohl immer am Nervenapparat an, der die betreffenden Organe versorgt. Selbst an einzelligen Wesen dringen nach den neuesten biologischen Forschungen chemisch wirksame Körper nicht in das Innere

der Zellen ein, sondern sie üben ihren Einfluß von der Oberfläche durch wahrscheinlich höchst komplizierte Reizleitungssysteme auf das Innere der Zellen aus.

Nur auf diese Weise ist auch die Schnelligkeit im Ablaufe des Entzündungsprozesses bei den Beobachtungen von Matzenauer und Polland verständlich; wir kennen außer der angioneurotischen keine Entzündung, bei der den ersten Reizerscheinungen im Zeitraum von Minuten und Stunden schon der Gewebstod folgt.

Trotz noch immer lebhafter Gegnerschaft scheint mir die Lehre von der angioneurotischen Entzündung heute wohl begründet; sie kann nur noch auf Grund einer so weitgehenden Skepsis, wie sie Török übt, indem er das Beobachtungsvermögen anderer Autoren in Frage zieht, bekämpft werden. Eine andere Frage ist es, wie dabei die feineren Vorgänge in den Nerven ablaufen und wie sie ausgelöst werden. Darüber sind unsere Kenntnisse noch ganz unzureichend. Jede efferente Nervenfaser ist wohl insoferne eine trophische, als sie durch immerwährende Fortleitung von Impulsen auf Leben und Tätigkeit des Organes, das sie versorgt, Einfluß nimmt. Für unseren Fall läßt sich denken, daß durch eine Störung dieser Funktion in einer oder der anderen Richtung das Leben des Gefäßapparates so weit geschädigt wird, daß es zur Entzündung kommt. Das Primäre ist zweifellos die Nekrobiose.

Der physiologische Versuch ist zur Lösung der Frage nicht tauglich, weil wir über die Art der Vorgänge und der sie auslösenden Reize keine ausreichenden Kenntnisse besitzen und weil wir vor allem nicht in der Lage sind, die Bedingungen nachzuahmen, die in der konstitutionellen Anlage des Nervensystemes unserer Kranken begründet sind. Nicht jedes Nervensystem ist zur Auslösung von angioneurotischen Erscheinungen disponiert. Daß es aber solche Nervensysteme gibt und daß ihre Träger Repräsentanten der Konstitutionsanomalie des asthenischen Infantilismus sind, glaube ich an der Hand der schönen Beobachtungen von Kreibich, Matzenauer und Polland gezeigt zu haben.



Aus der dermatologischen Klinik des städt. Krankenhauses zu Frankfurt a. M.
(Direktor: Prof. Dr. Karl Herxheimer.)

Zur Kenntnis des Ehrmannschen Luesphänomens.

Von

Dr. **Karl Schmidt,**
Assistenzarzt.

Ehrmann hat zuerst im Jahre 1907 in der Wiener medizinischen Wochenschrift und dann 1908 gelegentlich des 25. Kongresses für innere Medizin in Wien über ein neues Gefäßsymptom bei Lues berichtet, das sich durch das Auftreten von dunkellividen Flecken und Zeichnungen charakterisiert und bezüglich seiner Lokalisation bestimmte Körperstellen bevorzugt, und welches er als durch Arterienerkrankung hervorgerufen auffaßt. Ich möchte nun einen Fall mitteilen, bei dem es sich wohl auch um eine solche luetische Gefäßveränderung mit entsprechender Dokumentierung auf der Hautoberfläche im Sinne Ehrmanns gehandelt hat.

Die betreffende Patientin kam herein mit einem ausgesprochenen syphilitischen Exanthem, das nach ihrer Angabe erst kurze Zeit bestand. Über den Zeitpunkt der Infektion war nichts genaues zu eruieren, anscheinend hatte sie ca. 1 Vierteljahr vorher stattgefunden. Ein Primäraffekt oder Reste eines solchen konnten nicht gefunden werden. Über den Stamm, die Extremitäten und das Gesicht zerstreut waren zahlreiche makulo-papulöse Effloreszenzen, von denen einzelne deutliche Schuppung zeigten und subjektiv das Gefühl des Juckens hervorriefen. In der Gürtel- und Gesäßgegend war das Exanthem etwas konfluierend, am Rücken und Bauch hoben sich einige Sonnensyphilide aus dem übrigen gleichmäßigeren Exanthem heraus, an anderen Stellen zeigten große Papeln einen Übergang zum Sonnensyphilid. Rings um den Mund herum radiär gestellte Papeln, in der Mundhöhle Papeln auf der Zunge und Plaques auf



den Tonsillen. Therapeutisch wurde zunächst mit Injektionen von Hg. sal. begonnen. Ungefähr 10 Tage nach der Aufnahme, nachdem Patientin 0·15 Hg. sal. erhalten hatte, hatten sich auf der Haut eigentümliche Erscheinungen ausgebildet, die infolge ihrer Beschaffenheit eine deutliche Absonderung von dem bereits bestehenden Exanthem rechtfertigten und welche infolge der Seltenheit ihres Auftretens verdienen, etwas näher gewürdigt zu werden. Diese Veränderungen dokumentierten sich als bläuliche, zyanotische, leicht gegen die Umgebung erhabene Verfärbungen der Haut, die vollständig einer venösen Stauung glichen, und zwar mit der Lokalisation im Gesicht, an der Streckseite der Oberarme und an den Seitenteilen des Stammes; im Gesicht in der Weise, daß nur über den Jochbeinen eine etwa talergroße Stelle frei geblieben war, während die Wangen ganz befallen waren. An den Seitenteilen des Stammes und zwar hier in zahlreicher Anordnung und spärlich auch auf der oberen Bauchhaut waren es in der Hauptsache isoliert stehende, unregelmäßig begrenzte Flecken von etwa Pfennig- bis Markstückgröße oder verschiedenartige Figuren wie Gyri, Ringformen und Halbkreise. Zwischen diese eingestreut waren zinnoberrot gefärbte, z. T. an die Follikel gebundene Papeln, die ebenfalls vorher nicht da waren. An der Streckseite der Oberarme fanden sich ebenfalls isoliert stehende Flecken, meist waren sie jedoch zu größeren, unregelmäßig begrenzten Flächen konfluiert. Nach weiteren 10 Tagen bestand die bläuliche Verfärbung im Gesicht unverändert fort, während sich an den übrigen Stellen bereits ein Abblassen bemerkbar machte. Die zinnoberroten Papelchen waren z. T. verschwunden, z. T. waren neue aufgetreten.

Im weiteren Verlauf der Behandlung, bei der jetzt mit den Hg-Injektionen Salvarsaninfusionen kombiniert wurden, gestaltete sich die Rückbildung der Verfärbungen in der Weise, daß sie zuerst im Gesicht und an den Oberarmen vollständig wieder vergingen, während sie am Stamm noch etwas länger bestehen blieben, aber dann ebenfalls ohne eine Spur zu hinterlassen allmählich verschwanden, im Gegensatze zu dem ursprünglichen luetischen Exanthem, das z. T. mit Pigmentierungen abheilte. Vom Beginn der Erscheinungen bis zu ihrem vollständigen Verschwinden war eine Zeit von ca. 4 Wochen vergangen, bis dahin hatte Patient 0·75 Hg. sal. und 1·9 Salvarsan erhalten. Ein Rezidivieren der Erscheinungen haben wir innerhalb der nächsten 4 Wochen, in denen Patientin noch in unserer Beobachtung war, nicht gesehen.

Eine Beeinflussung dieser eigentümlichen Hauterscheinungen im Sinne einer Steigerung oder Abschwächung durch mechanische, chemische, thermische oder elektrische Reize gelang nicht; weder eine lokale Kälteapplikation noch der elektrische Strom, noch die subkutane Injektion von Pilokarpin oder Adrenalin vermochten eine Änderung herbeizuführen, nur bei längerer Einwirkung der Außentemperatur auf der Haut ließ sich ein etwas deutlicheres Hervortreten konstatieren. Der Allgemeinstatus bot, abgesehen von einem Hyperthyreoidismus, der sich in einem leichten Exophthalmus und einer kleinen Struma kundgab, keine Besonderheiten.

Daß diese eigentümlichen Erscheinungen auf der Haut ein Symptom der Lues und keine zufälligen Begleiterscheinungen derselben waren, beweisen einerseits ihr langes Bestehenbleiben und dann die vorhandenen histologischen Veränderungen, auf die ich später zurückkommen will. Wir haben es also mit einer seltenen, von den vulgären Exanthemen zu trennenden Ausdrucksform der Lues auf der Haut zu tun und zwar, da das klinische Bild die charakteristischen Merkmale der Ehrmannschen Fälle zeigt, mit einem Phänomen im Sinne Ehrmanns. Dieses Phänomen kennzeichnet sich durch seine Farbe, durch seine Erhebung über die umgebende Haut, durch seine Figuration und durch seine Lokalisation. Die Farbe der manchmal beträchtlich elevierten, hyperämischen Hautpartien beschreibt Ehrmann als tiefdunkel-livid oder zyanotisch, an Totenflecke erinnernd. Es kommen eigentümliche baumförmige Verzweigungen zustande in der Art, daß „von dickeren Zweigen, an denen die Erhebung über das Hautniveau und die livide Farbe am meisten ausgesprochen ist, dünnere wie von einem Hauptast abgehen"; Ehrmann gibt diesen Hautzeichnungen den Namen Livedo racemosa. Diese Hautzeichnungen „finden sich besonders häufig an der Streckfläche der oberen und unteren Extremitäten, aber auch häufig genug auf dem Stamm in der Schultergegend, der seitlichen Bauch- und Brustgegend, in der Lenden-, Kreuzbein- und Glutäalregion".

Was nun die Farbe, die Erhabenheit und die Lokalisation betrifft, so stimmt unser Fall mit dieser Beschreibung vollkommen überein; als neu hinzugekommen ist die Lokalisation im Gesicht, von der Ehrmann nichts erwähnt. Daß nicht die so charakteristische baumförmige Verzweigung zustande gekommen ist, ist wohl nur ein gradueller Unterschied, da unser Fall in die Zeit der ersten Sekundärerscheinungen fällt und infolge der energischen Behandlung der Weiterentwicklung des Phänomens ein Halt geboten wurde. Ehrmanns Fälle fallen zum größten Teile in das Spätstadium der Lues, bei den jüngsten liegt die Infektion 2 Jahre zurück.

Ehrmann weist nun noch auf eine gewisse Beziehung des Phänomens zur Cutis marmorata und zum großmakulösen Syphilid hin; gerade die großmakulösen Syphilide hat er regel-

mäßig beobachtet bei Leuten, die habituell eine Cutis marmorata hatten, und zwar sollen die Effloreszenzen immer an den Knotenpunkten der Cutis marmorata entstehen. Aus diesen großmakulösen Syphiliden sollen dann die eigentümlichen Hauterscheinungen hervorgehen. Eine gering ausgeprägte Cutis marmorata war in unserem Falle allerdings vorhanden, aber eine Anlehnung der Hautverfärbungen an die Zeichnung derselben mit Bevorzugung ihrer Knotenpunkte konnten wir nicht konstatieren. Auch das eigentümliche syphilitische Exanthem war in unserem Falle durchaus kein großfleckiges, nur durch Konfluenz waren in der Glutäal- und Hüftgegend einige größere Flecke entstanden, aber diese größeren Flecke blieben neben den Erscheinungen des Phänomens bestehen und eine Umwandlung der ersteren in letztere konnten wir nicht beobachten. Ob also ein Zusammenhang zwischen Cutis marmorata und großmakulösem Syphilid einerseits und Livedo racemosa andrerseits besteht, muß danach zum mindesten fraglich erscheinen, jedenfalls geht aus unserem Falle dieser Zusammenhang nicht deutlich hervor.

Aber dieser eventuelle Zusammenhang hat ja schließlich mit der eigentlichen Ursache des Zustandekommens dieses seltenen Phänomens nichts zu tun; diese liegt vielmehr in tatsächlichen pathologisch-anatomischen Veränderungen begründet, und da haben wir einen von Ehrmanns Angaben völlig abweichenden Befund gehabt. Ehrmann sieht die Ursachen in einer typischen Arterienerkrankung, und zwar soll die Erkrankung die Arterien des tiefen cutanen und des subpapillären Netzes und die Verbindungsäste zwischen diesen beiden Netzen befallen. Die Erkrankung besteht in einer endarteriitischen Wucherung, durch welche das Arterienlumen nach innen von der elastischen Membran der Intima bald konzentrisch bald exzentrisch verengt, zuweilen fast vollständig obliteriert ist; eine Wucherung an den Venen hat er nicht beobachtet. Demgegenüber sahen wir in unserem Falle ein ausschließliches Befallensein der Venen bei völliger Intaktheit der Arterien, deren Lumen nicht die geringsten Wucherungen aufwies. Unser Präparat stammt von einem der kleinen ca. 10 pfennigstückgroßen Herde. Der mikroskopische Befund ist folgendermaßen:

Im Bereich des subpapillären Gefäßnetzes finden sich reichliche zirkumskripte zellige Infiltratbildungen; um die Follikel herum mehr diffuse zellige Infiltrationen, die sich den Haaren entlang in die Tiefe herabsenken und sich dann im Bereich des tiefen kutanen Netzes wieder in einzelne umschriebene Infiltrate auflösen. Einige Infiltrate folgen auch den Schweißdrüsen in die Tiefe der Cutis herab. Die kleinen umschriebenen Infiltrate bilden nun ein ganz charakteristisches Aussehen; an ihrem Rande sieht man die völlig intakte, unveränderte Arterienwand und in das Infiltrat eingebettet eine oder mehrere Venen, deren Lumen durch zellige Wucherung entweder vollständig verschlossen oder zum mindesten sehr stark verengt ist. Daß das unveränderte Gefäß an dem Rande eine Arterie ist, ist durch die Elastikafärbung sicher gestellt, die elastische Membran der Intima tritt überall deutlich zutage. Es handelt sich also um eine intensive Endo- und Periphlebitis, wodurch ein lokales Zirkulationshindernis geschaffen wird, als dessen Ausdruck diese eigentümlichen lividen Erscheinungen auf der Haut zustande kommen. Ein Vergleichsschnitt von einer gewöhnlichen Makula zeigte, daß hier keine derartigen Gefäßveränderungen vorhanden waren.

Ehrmann erklärt das Zustandekommen der passiven Hyperämie auf Grund seiner Befunde so, daß die Arterienwände ihre Elastizität verloren haben und nun „während der Herzdiastole nicht mehr soviel elastische Kräfte auf bringen bzw. während der Systole aufgespeichert haben, um die Blutsäule durch die Kapillaren mit genügender Energie zu treiben, weshalb gerade die von diesen unmittelbar versorgten Kapillaren sich nicht völlig entleeren, und wodurch die baumförmige Hautverzweigung entsteht."

Dieser Erklärung Ehrmanns kann ich nicht beistimmen, da ich auch seinen Befund nicht bestätigen kann; auf jeden Fall scheint mir eine solche elektive Erkrankung der Venen und die dadurch bedingte Stauung wie in dem unsrigen Falle die Erscheinung des Hautphänomens einfacher und zwangloser zu erklären, als es eine Arterienerkrankung tun könnte; denn bei einer solchen intensiven Erkrankung der Arterien, die fast zu einem vollständigen Verschluß des Lumens führt, müßte



doch eher eine blasse, anämische Verfärbung der Haut als eine solche tiefdunkel-livide zustande kommen. Daß es sich um ein echtes Phänomen im Sinne Ehrmanns gehandelt hat, ist wohl zweifellos; das beweist die in den Hauptpunkten vorhandene klinische Übereinstimmung dieser auffallenden Hauterscheinung, die in unserem Falle ungefähr 14 Tage lang unverändert bestand, sich dann allmählich zurückbildete und nach etwa 4 Wochen wieder vollständig verschwunden war. Dieser unser Fall würde dem einen von den 11 bis 1908 beobachteten Fällen Ehrmanns entsprechen, bei dem er eine Heilung erzielte und würde seine Annahme bestätigen, daß die Gefäßveränderung in frischen Fällen noch resorbierbar ist, während sie in alten Fällen eine dauernde Bildung darstellt, die in das Gebiet der Parasyphilis hinübergeht. Ehrmann gebrauchte zur Heilung seines Falles eine zweijährige intermittierende Behandlung. Daß wir bereits in 4 Wochen zum Ziele gelangt sind, liegt wohl darin begründet, daß das Phänomen in unserem Falle in die Zeit der ersten Sekundärerscheinungen fällt, während es bei Ehrmann 2 Jahre nach der Infektion auftrat. Seine übrigen Fälle variierten von 2—25 Jahren post infectionem. Inwieweit diese ungeheilten Fälle der Parasyphilis zuzurechnen sind, läßt sich natürlich schwer entscheiden; vielleicht würde es jetzt durch eine energisch durchgeführte kombinierte Hg- und Salvarsankur gelingen, auch diese resistenten Fälle zur Heilung zu bringen, ähnlich wie es jetzt gelingt, durch Salvarsan resistente Erscheinungen der Mundsyphilis zum Schwinden zu bringen, denen man früher machtlos gegenüber stand.



Aus der Dermatologischen Universitätsklinik in Breslau (Direktor: Geh. Med.-Rat Prof. Dr. A. Neisser, stellvertret. Direktor: Prof. Dr. Bruck).

Steinkohlenteer in der Dermatologie.

Von

Dr. **Stephanie Rygier** und Dr. **Ernst Müller**.

Wer sich mit der Geschichte der Anwendung unserer gebräuchlichsten Medikamente beschäftigt, wird häufig die Erfahrung machen, daß Heilmittel, ehe sie in das pharmakologische Arsenal der Schulmedizin übergingen, lange Zeit vom Volke gekannt und mit Erfolg benutzt wurden, und daß es bisweilen recht langer Jahre bedurfte, bis diese Mittel auch in medizinische Kreise Eingang fanden.

Auch der Steinkohlenteer, mit dessen Anwendung in der Dermatologie wir uns in dieser Arbeit beschäftigen wollen, hat dieses Schicksal gehabt.

Brocq berichtet in der Einleitung seiner Arbeit „Le Goudron de houille brut en dermatologie", daß der Steinkohlenteer seit langem bei den französischen Seeleuten als Mittel gegen alle möglichen juckenden Hauterkrankungen bekannt sei, daß man in den Hafenstädten des Ärmelkanals und der Bretagne den rohen Steinkohlenteer als wirksames Mittel gegen ekzematöse Hautprozesse wohl zu schätzen wisse. Doch erst in der jüngsten Zeit ist die Dermatologie auf die Brauchbarkeit dieses Präparats bei Hauterkrankungen aufmerksam geworden, und gegen Ende des 19. und Anfang des 20. Jahrhunderts wird der rohe Steinkohlenteer Gegenstand zahlreicher wissenschaftlicher Arbeiten bedeutender Dermatologen. 1894 schreibt Fischel von „einem neuen Teerpräparat", Sack 1896 „über die Löslich-



keit des Steinkohlenteers in verschiedenen Flüssigkeiten und über die therapeutische Verwertung dieser Lösungen" und Leistikow gibt in seiner „Therapie der Hautkrankheiten" von 1897 eine umfangreiche, vorzügliche Erklärung der Wirkungsweise dieses Präparats. Nach diesen Veröffentlichungen kommt eine Zeit, in welcher der Steinkohlenteer wieder in Vergessenheit geraten zu sein scheint, bis Dind (Lausanne) während des neunten Dermatologenkongresses in Bern im Jahre 1906 das Interesse daran neu belebte. Hierauf folgt das an einschlägigen Arbeiten reiche Jahr 1909 mit Publikationen von Dind (1), Brocq (2), Jambon (3), Brisson (4), Chajes (5), Juan de Azua (6). Ein näheres Eingehen aut diese Veröffentlichungen und eine Bewertung derselben erübrigt sich durch die Kritik, die Chajes über die bisher erschienenen Publikationen über Steinkohlenteer in seiner aus dem Jahre 1909 stammenden Arbeit in ausführlicher Weise gefällt hat; da aber seit Erscheinen des genannten Artikels von Chajes bereits drei Jahre verflossen sind, so erachten wir es nicht für überflüssig, hier an die in diesen Arbeiten enthaltenen Angaben über chemische Zusammensetzung und Wirkung jedes einzelnen Bestandteiles des Steinkohlenteers mit einigen Worten zu erinnern.

Bei der Analyse kommt zunächst der Umstand in Betracht, daß die Zusammensetzung des Präparats durchaus keine konstante ist, sondern daß je nach der Gegend, aus der es stammt, und der Art seiner Gewinnung bestimmte und nicht geringe Unterschiede bestehen.

So gibt Brocq folgende vergleichende Tabelle an:

	Leichtöle	Schweröle	Naphthaline	Pech	Phenol
Wigan-Cannel-Coal	9	40	45	22	14
Newcastle. . . .	2	12	58	23	5
Staffordshire . .	5	35	22	79	9
Schlesien	5	15	22	79	9

Über die genauere Konstitution des Steinkohlenteers finden wir bei Brisson, Chajes und Jambon folgendes:



Brisson:		Chajes:	
Benzol	0·60	Benzol Toluol	0·80
Toluen	0·40		
Höhere Homologe	0·50	Andere wasserhelle Öle	0·60
Acid. phenylic.	0·20	Phenol. crystall.	0·20
Kresol	0·30	Kresol	0·3
Naphthalin	8·00	Naphthalin	0·7
Schweröle	24·00	Schweröle	24·00
Anthrazen	0·25	Anthrazen	0·2
Pech	55·00	Pech	55·00
Wasser	—.—	Wasser	—·—

Der hauptsächlich von Chajes angewandte Teer enthält:

Wasser	2·15%,
Leichtöl	2·95%,
Naphthalin	20·00%,
Anthrazenöl	1·50%,
Anthrazen	15·40%.

Der Rest ist Pech.

Die genaueste Analyse gibt Jambon:

Leichtöle:

Benzin, Toluen, Xylen, Pyridin, Petrol, schweres Benzin.

Mittelöle:

Carbol. crudum, Kresol.

Schweröle:

Naphthalin, Kreosol, Anthrazen, Anthrazenöle, Pseudokumen, Mesitylen, Phenanthren, Fluoranthren, Karbazol, Methylanthrazen.

Pech:

Der feste Rest: Koksstaub, Asphalt.
Spuren von: Anilin, Methylzyanat.

Auch Brocq beschäftigt sich in seiner Publikation eingehend mit der chemischen Analyse des Steinkohlenteers, und auch seine Angaben weichen in vielen Punkten von den von Brisson und Chajes angeführten Prozentzahlen ab.

Wir sehen also, daß Steinkohlenteer ein sehr labiles und variables chemisches Präparat ist und daß man mit vollem Recht sagen darf, daß es nicht zwei in ihren einzelnen Bestandteilen übereinstimmende Steinkohlenteerarten gibt, wodurch sich vielleicht die Schwankungen in der Wirkung nicht nur verschiedener Arten, sondern auch der aus ein und

derselben Fabrikationsquelle stammendem Präparate erklären läßt. Aus dieser kurzen Übersicht können wir auch entnehmen, wie reich an chemischen Substanzen der Steinkohlenteer ist, und wie schwer es infolgedessen fällt, eine exakte Erklärung darüber zu geben, worauf im allgemeinen die therapeutischen Wirkungen des Präparates beruhen.

Jambon hat bei der Erklärung dieser Wirkung das Hauptgewicht auf den rein physikalischen Einfluß auf die Haut durch den von dem Teer gebildeten firnisartigen Überzug und auf die Anwesenheit der Phenole gelegt. Brisson bemerkt dazu sehr richtig, daß die Menge von Karbolsäure (1—0·5 pro Mille) außerordentlich klein ist und daß der Steinkohlenteer noch andere Bestandteile besitze, denen er seine Wirkung verdanke.

Fangen wir beim Schwefel an, der sich nach Brisson in der Menge von 0·002 bis 0·003 auf ein Gramm in dem Teer findet. Daß von dieser Menge ein erheblicher Teil bei der Behandlung vom Organismus resorbiert wird, läßt sich leicht durch die Tatsache beweisen, daß der Schwefelgehalt des Urins bei den betreffenden Patienten sich deutlich erhöht. Brisson glaubt daraus folgern zu dürfen, daß man dem Schwefel eine wesentliche Rolle bei der therapeutischen Wirkung des Steinkohlenteers zuerteilen müsse und daß hierbei die „Wasser entziehenden (déshydratant) und die Toxine fixierenden und eliminierenden Eigenschaften" des Schwefels hauptsächlich in Frage kämen.

Als weitere chemisch wirksame Stoffe sieht Brisson die stickstoffreichen Steinkohlenteer-Bestandteile Leukol und Chinolin an. Nach seinen Versuchen besitzt das Chinolin antiseptische Eigenschaften, die sogar denen der im Steinkohlenteer vorhandenen Phenole überlegen sein sollen. Außerdem komme ihm eine Epidermis erweichende Wirkung zu. Es verleihe zusammen mit dem Leukol dem Steinkohlenteer die nötige flüssige Beschaffenheit und bilde so gewissermaßen das Vehikel für die Tiefenwirkung der anderen therapeutisch wichtigen Elemente des Teers.

Ohne auf Brissons ausführliche und scharfsinnige Erklärungen der chemischen Wirkung des Steinkohlenteers näher



einzugehen, möchten wir in dieser Frage den Standpunkt einnehmen, daß wir zunächst im Einklang mit Jambon einen wesentlichen Teil der Wirkung des Steinkohlenteers seinem physikalischen Einfluß auf die Haut beimessen, der in der Bildung eines glatten, die Luft völlig abschließenden, einen gleichmäßigen Druck ausübenden Überzuges besteht. Mindestens das gleiche Gewicht legen wir jedoch auf die chemische Wirkung. Doch glauben wir nicht, daß dieser oder jener Komponente des Teers die Hauptrolle dabei zuerteilt werden müsse, sondern meinen, daß wir in dem Steinkohlenteer eben ein chemisches Produkt besitzen, welches — was die Zahl und Beschaffenheit seiner Bestandteile anlangt — als eine überaus glückliche natürliche Kombination von auf die Haut wirksamen Stoffen angesehen werden muß. Es wirken also nach unserer Ansicht in ihm nicht die einzelnen chemischen Bestandteile für sich, sondern durch gegenseitige Unterstützung.

Ehe wir zu den Mitteilungen unserer klinischen Beobachtungen über die Steinkohlenteerwirkung bei Dermatosen übergehen, halten wir es für nötig, mit einigen Worten der verschiedenen Anwendungsmethoden bei der Behandlung mit dem Teer Erwähnung zu tun.

Fast jeder Autor hat seine eigene Methode. Brocq appliziert den Steinkohlenteer nur auf vorher sehr sorgfältig gereinigte Hautflächen und erreicht diese Reinigung durch feuchte Umschläge oder Verbände mit Zinkpaste resp. Ichthyol-Zinkpaste, die er zirka 24 Stunden einwirken läßt. Hierauf erfolgt Waschung der nun von Schuppen oder Krusten befreiten Stellen mit gekochtem Wasser und, wenn die Haut nicht sehr empfindlich ist, mit Äther oder Seife. Dann erst wird in dicker Schicht der Steinkohlenteer aufgetragen, den man 20 Minuten bis 4 Stunden trocknen läßt, worauf die behandelte Stelle mit feinen Leinwandbinden umwickelt wird. In der Regel läßt Brocq den Teer nun so lange auf die Haut einwirken, bis er mit der Epidermis zusammen sich abblättert. Bei mehr akuten, nässenden Ekzemen wendet er darüber schon am ersten



oder am zweiten Tage einfache oder Ichthyol-Zinkpaste an, mittels derer Steinkohlenteer sehr gut sich entfernen läßt. Fünf bis sechs Tage nach der ersten Applikation kann man wiederum die behandelte Stelle bepinseln. Um den Teer schnell zu entfernen, wendet Brocq Olivenöl an.

Jambon bedeckt ohne Vorbereitung die zu behandelnden Herde mit dünnen Schichten von Steinkohlenteer, den er mittels eines Pinsels aufträgt, und nur bei sekundär infizierten Ekzemen desinfiziert er vorher mit einer wässerigen Methylenblaulösung von 1 : 150 bis 1 : 200. Um das Eintrocknen des Teers zu beschleunigen, bedeckt er die behandelten Stellen mit Gazebinden, die er nach erreichter Trocknung wieder entfernt.

Chajes schließt sich im allgemeinen der Methode Jambons an, indem er in Fällen, die mit Pyodermie, erheblicher Borken- und Krustenbildung kompliziert sind, vor der Teerapplikation Kamillen- oder Seifenlaugenwasserbäder anwendet.

Was unsere Anwendungsmethode betrifft, so müssen wir zunächst bemerken, daß wir den Steinkohlenteer nach den therapeutischen Erfahrungen, die wir mit diesem Mittel im Laufe der Zeit gemacht haben, nicht als ein Medikament ansehen, dessen wir uns, wie z. B. Brocq und Dind, bei fast allen Dermatosen und in allen ihren Stadien bedienen dürfen, wir haben vielmehr für die Indikationen der Steinkohlenteerbehandlung allmählich ziemlich enge Grenzen gezogen.

Wir stellen an das Präparat auch nicht die Anforderung, ein selbständiges Medikament zu sein, das allein für sich imstande ist, auf Dermatosen günstig oder heilend einzuwirken, sondern wir betrachten es im wesentlichen nur als ein Glied der Kette derjenigen Heilmittel, die uns für die Behandlung von Hauterkrankungen zu Gebote stehen.

Wir wenden den Teer daher auch gewöhnlich erst dann an, wenn durch vorhergehende Behandlung mit feuchten Verbänden, Pasten oder Salben bereits der Heilungsprozeß angebahnt ist, und verfolgen bei der Zusammensetzung der dem Steinkohlenteer voraufgehenden Medikamente das Prinzip, durch sie gewissermaßen auf die Teerbehandlung langsam überzuleiten, indem wir zunächst uns der dem Teer nahestehenden

Präparate, wie Ichthyol und Tumenol, in möglichst milder, nicht irritierender Form bedienen.

Ferner gilt in vielen Fällen — besonders bei chronischen Ekzemen — für uns die Behandlung selbst da, wo Steinkohlenteer anscheinend vollen Erfolg hatte, noch nicht für abgeschlossen, sondern wir benutzen zur Vermeidung von Rezidiven in solchen Fällen den Steinkohlenteer nur als Übergangsmittel zu den Holzteerpräparaten. Dabei haben wir oft die Beobachtung gemacht, daß die Haut, die vorher durch Anwendung von Holzteerarten stark gereizt wurde, diese Medikamente nach der Steinkohlenteer-Einwirkung ausgezeichnet vertrug, daß der Steinkohlenteer gewissermaßen das Terrain für den oft recht irritierend wirkenden Holzteer geebnet und vorbereitet hatte.

Als zweites Prinzip der Steinkohlenteerbehandlung gilt bei uns, den Teer zu Anfang immer nur probeweise, d. h. zunächst an einer kleinen Stelle, und erst dann, wenn er gut vertragen wurde, an einer größeren zu verwenden. Durch diese vorsichtige Art der Applikation sind wir imstande, Reizungen, die entweder infolge von zu früher Anwendung oder von bestehender Überempfindlichkeit gegen das Mittel gar nicht so selten sind, im Keime zu ersticken.

Um die Eintrocknung des Teers, der bei uns gleichfalls mit dem Pinsel in ziemlich dünner Schicht auf die Haut aufgetragen wird, zu beschleunigen, brauchen wir Puder bei den stationären, Umwicklung mit Mullbinden bei den poliklinischen Patienten. Die Entfernung des Teers wird durch darüber angelegte Verbände mit einfacher oder schwach ichthyolhaltiger Zinkpaste oder mit Bleivaseline, von den Fußsohlen und Handflächen mit Salizylseifenpflaster bewirkt. Die Einwirkungsdauer des Teers beträgt gewöhnlich 48 Stunden, jedoch in der Weise, daß wir nach 24 Stunden, wenn wir die Überzeugung gewonnen haben, daß das Medikament gut vertragen wird, eine zweite Bepinselung der betreffenden Stellen vornehmen. Am nächsten Tage erfolgt das Abnehmen des Teers in der erwähnten Weise mit Pasten oder Salben. Nach zwei bis drei Tagen wird eventuell die ganze Prozedur wiederholt. Der in unserer Klinik zur Verwendung gelangende Teer wird von der Bres-

lauer Gasanstalt geliefert. Er ist hinsichtlich seiner Zusammensetzung den anderen schlesischen Steinkohlenteerarten ähnlich, deren Analyse wir vorher nach Brocq angeführt haben.

Die Behandlung mit Steinkohlenteer wurde in unserer Klinik bald nach den erwähnten Publikationen des Jahres 1909 eingeführt und in sehr vielen Fällen — nicht nur stationären, sondern auch poliklinischen — angewendet. Seit dieser Zeit ist er ein wertvoller Bestandteil unseres dermatologischen Arzneischatzes geworden, dessen wir uns — besonders in der Ekzemtherapie — täglich mit Erfolg bedienen.

Es würde viel zu weit führen, hier die gesamten Krankengeschichten der mit Steinkohlenteer behandelten Fälle, die in die Hunderte gehen, mitzuteilen. Wir wollen uns darauf beschränken, über 100 von 1909 bis Ende 1911 stationär behandelten Fälle, deren Krankengeschichten wir unseren nun folgenden klinischen Mitteilungen zugrunde gelegt haben, eine kurze Übersicht zu geben.

Es wurden behandelt:

1. Ekzema chronicum 64 Fälle,
2. Ekzema acutum 13 Fälle,
3. Psoriasis vulgaris 9 Fälle,
4. Ekzema mycoticum 4 Fälle,
5. Pityriasis rosea 1 Fall,
6. Lichen ruber planus 2 Fälle,
7. Dermatitis lichenoides pruriens 3 Fälle,
8. Prurigo Hebrae 2 Fälle,
9. Pemphigus vulgaris 1 Fall,
10. Dermatitis herpetiformis Duhring 1 Fall.

Wie aus der vorstehenden Aufstellung ersichtlich, stellen den weitaus größten Teil der von uns mit Steinkohlenteer behandelten Dermatosen die chronischen Ekzeme dar, und wir können wohl mit Recht behaupten, daß uns hier der Steinkohlenteer ein geradezu unentbehrliches therapeutisches Hilfsmittel geworden ist. In fast allen Fällen von chronischen Ekzemen konnten wir seine hervorragend juckreizstillende, austrocknende, anämisierende, die Infiltration vermindernde Wirkung beobachten, ebenso seinen günstigen Einfluß auf die



Epidermis, die durch den Teer erweicht und in ihrem Wachstum gefördert wird. Fast stets hatten wir den Eindruck, daß wir mit Hilfe des Steinkohlenteers wesentlich schneller zum Ziele gelangten, als mit Pasten- oder Salbenbehandlung, und vor allen Dingen schienen uns die erzielten Erfolge, was Rezidive anlangt, viel gründlicher und nachhaltiger zu sein, namentlich in den Fällen, in denen wir nach unserer vorher erwähnten Methode nach erfolgreicher Steinkohlenteerbehandlung noch zu den Holzteerpräparaten übergingen.

Bei einem, wenn auch relativ kleinen Teil unserer 64 Fälle von chronischem Ekzem gelangte der Steinkohlenteer während des Reizstadiums zur Anwendung, also zu einer Zeit, in der in Hinblick auf bestehende seröse Sekretion oder starke entzündliche Rötung eine Behandlung mit Holzteerpräparaten noch völlig ausgeschlossen gewesen wäre. In nicht wenigen dieser Fälle glückte es ohne weiteres, die Entzündungserscheinungen durch den Steinkohlenteer schnell zum Verschwinden zu bringen und in kurzer Zeit eine völlige Abheilung der Affektion zu erzielen, doch waren wir auch mitunter gezwungen, wegen der Verschlimmerung der Reizung die Teerbehandlung sofort wieder auszusetzen.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Fälle setzte die Steinkohlenteertherapie erst dann ein, wenn durch entsprechende Vorbehandlung das Reizstadium schon beseitigt oder wenigstens sehr gebessert war, und bei dieser Anwendungsweise sahen wir eigentliche Mißerfolge und Schädigungen, bestehend in Exazerbationen und akuten Nachschüben, recht selten. Es kommt eben hauptsächlich darauf an, den geeigneten Moment für das wirksame Einsetzen der Teerbehandlung zu erkennen und auszunutzen, und eine durch Steinkohlenteer entstehende Reizung ist für uns eigentlich nur der Beweis dafür, daß der Zeitpunkt für die Applikation des Mittels falsch, d. h. gewöhnlich zu früh gewählt wurde. Jedenfalls haben wir nur sehr wenige Fälle beobachtet, bei denen eine wirkliche Idiosynkrasie gegen Steinkohlenteer vorzuliegen schien, wo also das Medikament trotz vorsichtigster Anwendung überhaupt nicht vertragen wurde.

Ganz vereinzelt äußerte sich diese Idiosynkrasie auch darin, daß nach Applikation des Teers auf relativ kleine Haut-



flächen bereits die Zeichen einer beginnenden Phenol-Intoxikation sich bemerkbar machten, bestehend in Kopfschmerzen, Übelkeit, Durchfällen, Konjunktivitis, schwärzlich verfärbtem Urin. Doch waren diese Erscheinungen nie ernsterer Natur und schwanden stets schon am ersten oder zweiten Tage nach Aussetzen des Medikaments.

Die Zahl der mit Steinkohlenteer behandelten Fälle von akutem Ekzem konnte entsprechend der von uns geübten Anwendungsweise nur eine relativ geringe sein. Gewöhnlich ist hier ja mit dem Abklingen des Reizstadiums auch die Affektion an sich beseitigt. In Fällen jedoch, bei denen auf das akute Stadium ein protrahiertes stadium subacutum ohne Neigung zu schnellem Abheilen folgt, leistet auch hier der Steinkohlenteer oft vorzügliche Dienste.

Unsere Erfahrung über die Wirkungsweise des Teers bei Psoriasis vulgaris erstreckt sich nur auf 9 Fälle. Der Erfolg war, wenn nicht ganz negativ, mindestens sehr zweifelhaft. In allen der in Rede stehenden Fälle haben wir gleichzeitig an zwei verschiedenen Stellen Steinkohlenteer und Chrysarobin angewandt, um die Wirkung der beiden Medikamente vergleichen zu können, und jedesmal haben wir bemerkt, daß, wenn mit Chrysarobin behandelte Psoriasiseffloreszenzen längst ganz weiß und mit rotem Hof umgeben waren, bei den mit Steinkohlenteer behandelten eine ganz gegenteilige Wirkung eingetreten war: die Psoriasiseffloreszenzen blieben rot und infiltriert, während die umgebenden Hautpartien weiß — anämisch — wurden. Als nun im Anschluß an die mißglückte Steinkohlenteerbehandlung zur bewährten Chrysarobintherapie zurückgegriffen wurde, zeigte es sich, daß die Effloreszenzen eine entschieden herabgesetzte Reizbarkeit dem Chrysarobin gegenüber an den Tag legten, und wir glauben, daß man dieses torpide Verhalten geradezu auf die noch immer bestehende anämisierende Wirkung der Steinkohlenteer-Reste zurückführen kann.

Bei Ekzema mycoticum dagegen haben wir fast immer gute Erfolge nach Steinkohlenteer gesehen. Von 4 Fällen sind zwei als geheilt und zwei als sehr gebessert zu nennen. Bei einem der gebesserten Fälle war besonders die gute Wir-



kung des Teers auf die an den Unterschenkeln lokalisierte Affektion, die bisher jeder Behandlung mit anderen Medikamenten getrotzt hatte, eine recht ausgesprochene. Bei ganz objektiver Beurteilung müssen wir jedoch zugeben, daß diese Resultate kaum besser waren, als die bei der Anwendung von Schwefel, Resorzin und anderen Antiparasitika erzielten.

Damit stimmen auch unsere Erfahrungen überein, die wir bei dem mit Steinkohlenteer behandelten Fall von Pityriasis rosea machten. Bei dieser Dermatose, deren mykotischer Ursprung zum mindestens wahrscheinlich ist, schien uns die Wirkung der gebräuchlichen Antiparasitika der des Steinkohlenteers überlegen.

Überhaupt sei hier erwähnt, daß die Rolle, die der Steinkohlenteer als Desinfiziens spielt, trotz seines Gehaltes an Benzin, Petrol, Karbol, Naphthalin nach unseren Beobachtungen nur eine geringe ist. Es muß sogar hervorgehoben werden, daß er bei den Pyodermien, Furunkulosen, sekundär infizierten Ekzemen geradezu kontraindiziert ist, weil die Staphylo- und Streptokokken sich unter seiner deckenden Schicht erfahrungsgemäß sehr gut entwickeln und vermehren können.

Ganz unbedeutende Wirkung hat der Steinkohlenteer ferner in unseren Fällen von Lichen ruber planus gehabt. Hier war der juckstillende Einfluß und die Verminderung der Infiltration bedeutend geringer als bei einer anderen Hautaffektion, die gleichfalls mit peinlichem Jucken und knötchenförmigen Effloreszenzen verläuft — der Dermatitis lichenoides pruriens (Lichen chron. Vidal), bei welcher der therapeutische Effekt in der Tat ein ausgezeichneter war. Schon nach dem ersten Steinkohlenteer-Turnus erfolgte bemerkenswerte Verminderung des vorher unerträglichen Juckreizes und bei weiterer Anwendung sehr schnelle Resorption der zahlreichen Knötchen, Erweichung und Glättung der Haut, so daß nach 4—5. Turnus Heilung eintrat.

In gleich günstiger Weise wurden zwei Fälle von Prurigo Hebrae beeinflußt. Auch hier beobachteten wir momentane Verminderung des außerordentlich starken Juckens und ein viel schnelleres Schwinden der Knötchen, als wir es sonst bei der Prurigo-Behandlung zu sehen gewohnt sind.



Bei einem mit Steinkohlenteer behandelten Fall von Pemphigus vulgaris wurde das Mittel insofern gut vertragen, als keine Reizung eintrat und an den behandelten Stellen zunächst ein deutlicher Rückgang der Affektion zu bemerken war. Doch zeigten sich trotz fortgesetzter Teerbehandlung immer wieder neue Schübe, auch waren der Anwendung des Medikamentes hier, wo große Flächen des Schutzes der Epidermis beraubt waren, in Hinblick auf die Resorptionsgefahr ziemlich enge Grenzen gesetzt.

Ähnlich wirkte der Teer bei der dem Pemphigus nahestehenden Hautaffektion, der Dermatitis herpetiformis Duhring. In dem von uns beobachteten Fall war besonders ein recht günstiger Einfluß auf das lästige Jucken und Brennen zu vermerken, auch gingen die Bläschen-Eruptionen verhältnismäßig schnell zurück, traten allerdings sehr bald sowohl an unbehandelten als auch an den behandelten Stellen wieder auf.

Fassen wir das Urteil, das wir aus den vorstehenden Mitteilungen über unsere klinischen Erfahrungen mit Steinkohlenteer gewinnen, kurz zusammen, so muß in erster Linie gesagt werden, daß sich nach unserer Ansicht der Steinkohlenteer als ein außerordentlich brauchbares und wertvolles Mittel für die Behandlung von chronischen Ekzemen erwiesen hat, welches wir in der Reihe der bei dieser Affektion gebräuchlichen Medikamente nur ungern müssen würden. An die vorzüglichen Erfolge bei chronischen Ekzemen möchten wir die bei Dermatitis lichenoides pruriens und Prurigo Hebrae erzielten günstigen Resultate anreihen. Es handelt sich, wie man sieht, bei all diesen Erkrankungen um Dermatosen, die mit starkem Jucken, chronischen diffusen, oder an zirkumskripten Stellen bestehenden Infiltrationen, mit Rauheit und Derbheit der Haut einhergehen.

Hier können sich die von Leistikow gerühmten Eigenschaften des Steinkohlenteers — sein adstringierender Einfluß auf die Papillargefäße, die dadurch bedingte Verminderung der entzündlichen Infiltration, seine spezifische Wirkung auf die Nervenendigungen und die daraus resultierende Herabsetzung des Juckreizes, seine Fähigkeit, Hornschichten zu er-



weichen und doch wieder die Verhornung anzuregen — voll entfalten.

Diese Klasse von Hauterkrankungen müssen wir demnach als die eigentliche Domäne der Steinkohlenteer-Therapie ansprechen. Die bei weitem minder guten Resultate, die wir bei den übrigen mit dem Teer behandelten Dermatosen erzielten, scheinen nun in einem gewissen Gegensatz zu diesen günstigen Heilerfolgen zu stehen, dürfen uns jedoch bei näherer Betrachtung nicht Wunder nehmen.

Warum zunächst der Steinkohlenteer bei parasitären Hautleiden, wie Pityriasis rosea, Ekzema mycoticum, in vielen Fällen versagte, versuchten wir bereits aus den geringen antiparasitären und desinfizierenden Eigenschaften des Steinkohlenteers zu erklären. Auch der Mißerfolg bei Psoriasis vulgaris wird ohne weiteres verständlich, wenn man bedenkt, daß wir bei der üblichen Chrysarobin- oder Pyrogallus-Behandlung ja gerade eine intensive Hautreizung zum Zwecke der Heilung anstreben, die reizmildernde Wirkung des Steinkohlenteers also derjenigen der genannten Medikamente genau entgegen gerichtet ist. Daß ferner sein therapeutischer Einfluß auf Hauterkrankungen, wie Pemphigus vulgaris und Dermatitis herpetiformis Duhring, die wir nur als Teilerscheinung allgemeiner Organismusstörungen (Stoffwechsel, Nervensystem? Allgemeininfektion?) zu betrachten gewohnt sind, nur ein rein symptomatischer sein würde, war wohl von vornherein zu erwarten.

Doch sei gern zugegeben, daß die von uns beobachtete Zahl der letztgenannten Erkrankungen eine noch zu kleine ist, um ein abschließendes Urteil fällen zu können.

Zum Schluß möchten wir noch die Frage der Ersatzpräparate für Steinkohlenteer mit kurzen Worten berühren. Das Bestreben, für den natürlichen Steinkohlenteer ein brauchbares künstliches Surrogat zu schaffen, bewegt sich im wesentlichen in drei Richtungen: die schwarze Farbe, die dicke Konsistenz und den unangenehmen Geruch des Steinkohlenteers zu beseitigen oder möglichst zu vermindern.

Bisher hat aber kein Präparat, das farblos, dünn und geruchlos war, die guten Eigenschaften des natürlichen Teers behalten. Wir haben keine Erfahrung mit Steinkohlenteertink-



turen (alkoholische, ätherische), die angeblich mitunter recht irritierend wirken sollen. In unserer Klinik haben wir eine Zeitlang „Koaltan" benutzt, ein 10% Steinkohlenteer enthaltendes, parfumiertes, fast farbloses Präparat von dünner Salbenkonsistenz, das, in Tuben gepreßt, in den Handel kommt. Die Eintrocknung dieses Präparates erfolgte zwar viel schneller als bei natürlichem Steinkohlenteer, doch blätterte die aufgetragene Schicht ähnlich wie Kollodium in sehr kurzer Zeit wieder ab, so daß allein schon durch die geringe Dauer der Einwirkung von einem therapeutischen Erfolge nicht viel die Rede war. Dazu kommt noch, daß Reizungen bei Koaltan entschieden häufiger beobachtet wurden, als bei Anwendung des natürlichen Teers.

Was unseren Standpunkt in dieser Frage betrifft, so sind wir der Ansicht, daß ein vollgültiger künstlicher Ersatz für den natürlichen Steinkohlenteer wohl kaum je gefunden werden wird. Denn wir meinen und haben in dieser Arbeit bereits darauf hingewiesen, daß gerade die durch die Natur bewerkstelligte Kombination der einzelnen chemischen Elemente in Verbindung mit seinen physikalischen Eigenschaften das Mittel dazu befähigen, die geschilderten Heilwirkungen zu entfalten. Wenn wir noch dazu rechnen, daß der rohe Steinkohlenteer ein überaus billiges, überall leicht erhältliches Medikament ist, so dürfen wir wohl mit Recht erwarten, daß dieses Mittel sich seinen Platz in der Reihe der gebräuchlichsten dermatologischen Therapeutika erobern und bewahren wird.

Literatur.

1. Dind (Lausanne). L'emploi du goudron de houille (Koaltar) dans les affections cutanées. Annales de dermatologie. 1909.

2. Brocq, L. Le goudron de houille brut en dermatologie. Annales de dermatologie. 1909.

3. Jambon, A. Traitement des eczémas par le coaltar. Annales de dermatologie. 1909.

4. Brisson, Pierre. Etude chimique et pharmacodynamique sur les goudrons principalement au point de vue de leur emploi en dermatotherapie. Annales de dermatologie. 1909.

5. Chajes, Bruno. Die Behandlung juckender Dermatosen, besonders des Gewerbeekzems mit unverdünntem Steinkohlenteer. Dermatologische Zeitschrift. 1909. Band XII.

6. de Azua, Juan. Der Steinkohlenteer in der Behandlung einiger Dermatosen (Referat). Actas dermosyphiligraphicas. 1909. Nr. 1.

7. Leistikow: Therapie der Hautkrankheiten 1897.



Aus der Königl. dermatologischen Univ.-Klinik in Kiel.
(Direktor: Prof. Dr. Klingmüller.)

Über eine besondere Form des hereditären Keratoms (Keratoma dissipatum hereditarium palmare et plantare).

Von

Dr. med. **August Brauer,**
Assistenten der Klinik.

(Hiezu Taf. IV u. V.)

Im folgenden berichte ich über eine merkwürdige und außerordentlich seltene familiäre symmetrische Keratodermie, die ich an drei Brüdern und ihren Söhnen feststellen konnte.

1. Heinrich F., 50 Jahre alt, Landmann. Pat. suchte Mitte August 1911 wegen ausgedehnter tubero-serpigino-ulzeröser Lues des linken Unterschenkels und Osteoperiostitis gummosa der linken Tibia die Klinik auf. Er gibt an von sexueller Infektion nichts zu wissen, er sei außer der Krankheit am Unterschenkel, die seit 15 Jahren bestehe und auf einen Hufschlag zurückgeführt wird, nie krank gewesen. Er lebe seit 21 Jahren in kinderloser Ehe. Seine Frau ist angeblich gesund, Aborte werden negiert. Als Nebenbefund fanden sich Veränderungen an den Handflächen und Fußsohlen, die im Alter von etwa 17 Jahren aufgetreten sind, sich außerordentlich langsam vermehrten und vergrößerten, auch auf Druck keine Beschwerden verursachen und vom Pat. auf harte Arbeit in seinem landwirtschaftlichen Betrieb zurückgeführt werden. Seit etwa 10 Jahren zeigt die Affektion, der Pat. nur wenig Beachtung schenkt, angeblich keine Tendenz zur Verschlimmerung oder Heilung. Ob seine Eltern an einer ähnlichen Affektion gelitten haben, vermag er nicht anzugeben, ebensowenig an welchen Krankheiten sie gestorben sind.

Pat. ist über mittelgroß in gutem Ernährungszustand, Muskulatur und Fettpolster sind gut entwickelt, sichtbare Schleimhäute sind etwas anämisch, Haut ohne Exanthem oder Pigmentanomalien. Brust- und Bauch-

organe, Gefäßsystem ohne nachweisbare Veränderungen. Augenbefund ist auch ophthalmoskopisch normal. Sensibilität, Motilität, Reflexe normal. Psychisches Verhalten zeigt keine Absonderheiten. Urin ist frei von Eiweiß und Zucker. Bis auf die geschilderten luetischen Veränderungen und positive Wassermannsche Reaktion sowie die zu besprechende Keratodermie ist kein pathologischer Befund zu erheben.

An der volaren Fläche der Finger und Hände finden sich inmitten vollständig normaler, also nicht diffus hyperkeratotischer Haut mehrere hundert epidermoidale Effloreszenzen. Sie sind gleichmäßig über die ganze Innenfläche der Finger und Hände zerstreut, nirgends zeigt sich eine Gruppierung oder Aussparung; am rechten Daumen und Daumenballen zählt man 94 Effloreszenzen. Die normalen Faltungslinien der Haut sind auffällig wenig befallen, es finden sich hier nur sehr vereinzelt die kleinsten Effloreszenzen. Das sind stecknadelspitzgroße, rundliche Dellen oder bis zu mehreren Millimetern lange Epitheldefekte, die in normaler Umgebung eine einzelne Hautleiste unterbrechen oder zwischen den Epithelleisten stets parallel zu ihnen in den Furchen liegen. Diese besonders an den Fingern vorhandenen Epitheldefekte bilden zweifellos das Residuum von Effloreszenzen, welche an den gleichen Stellen noch zahlreicher vertreten sind, diese Effloreszenzen werden durch häufig konkav gewölbte, der Unterlage meist fest aufsitzende Schüppchen gebildet, welche meist durch eine seichte haarfeine Fissur allseitig oder nur an den zwei Enden von der normalen Epidermis getrennt sind oder selten ohne Fissur nur durch die zirkumskripte epidermoidale Verdickung, die einen leicht opak gelben Farbenton hat, sich von der Umgebung abheben. Die etwas größeren Effloreszenzen sind rundlich oder länglich elliptisch, sie folgen gleichfalls in ihrer Längsachse den Hautleisten, die durch sie z. T. auseinandergedrängt, z. T. unterbrochen sind. Diese Effloreszenzen stellen gleichfalls Defekte oder muldenförmige Vertiefungen im Epithel dar, bei denen keine Hautriffelung vorhanden ist, oder aber Epithelplättchen, die an den Rändern häufig ein wenig unterminiert sind und kein Hautrelief erkennen lassen. Das Plättchen ist abgeflacht, bisweilen zentral leicht gedellt und mit der Unterlage meist fest verlötet. Entfernt man gewaltsam das Plättchen mit einer Pinzette, so bleibt eine mit leicht rauher unregelmäßiger Oberfläche versehene Einsenkung zurück. Vereinzelt sitzen die Plättchen nicht so fest, entfernt man vorsichtig eine solche Epithelscholle, so wird eine den genannten Depressionen durchaus entsprechende Delle sichtbar. Die Umgebung ist gleichfalls anscheinend vollständig normal.

Die größeren Effloreszenzen sind bis reiskorngroß, länglich rund, auch bei ihnen ist stets, wenn auch weniger deutlich die den Hautleisten entsprechende Lagerung (größter Durchmesser im Verlauf der Riffe, kürzester senkrecht zu ihnen) erkennbar. Sie gleichen im Prinzip durchaus den beschriebenen kleineren Effloreszenzen, unterscheiden sich nur durch die Beteiligung einer sehr schmalen, bis zu etwa 1 *mm* breiten, unmittelbar benachbarten Zone, die hyperkeratotisch verdickt, opakweiß-



gelblich durchscheinend ist und bisweilen die ganze Effloreszenz ein wenig über das normale Niveau emporhebt. Eine solche Effloreszenz besteht also aus einem schmalen hyperkeratotischen, mit erhaltenem, nur etwas auseinandergedrängtem und verwaschenem Hautrelief versehenen, opakweißgelblichen Wall, der eine schalenförmige Exkavation begrenzt. Die Oberfläche dieser Nabelung läßt die Hautriffelung vermissen, ist matt von der Farbe des verdickten Epithels. Auch das Zentrum ist noch verdickt, der Farbenton ist gleichfalls ein weißlichgelber. Bei den größeren Effloreszenzen ist ebenso wie bei den kleineren die Dellung nicht die Regel, sondern meist ist die Schale mit einem relativ beträchtlich dicken und harten mit planer, konkaver oder wohl durch Abwetzung auch konvexer Oberfläche versehenen Hornsequester gefüllt, der der Unterlage adhärent ist und nur unter gewissem Kraftaufwand entfernt werden kann. Die größten Hornperlen haben fast Reiskorngröße. Ein mittelgroßer Hornsequester zeigt makroskopisch 2 als Schweißpori imponierende Öffnungen. Die Effloreszenzen sind nirgends konfluiert. Wo zufällig zwei oder mehr Effloreszenzen nahe zusammenstehen, ist der schmale hyperkeratotische Saum gemeinsam, dagegen ist jede Hornperle von der anliegenden durch eine schmale Fissur getrennt. Sind die Sequester ausgefallen, so sieht man in gemeinsamer Umwallung getrennte, durch eine sichelförmig sich nach oben verjüngende Epithelwand geschiedene, schildförmige Einsenkungen. Nirgends findet sich um eine Effloreszenz ein erythematöser Saum. Zwischen den kleinsten, kleinen und den größten Effloreszenzen gibt es Übergänge. An den nicht verdickten Fußsohlen sind weniger zahlreich, aber z. T. größere Effloreszenzen von dem eben geschilderten Typus an der Plantarfläche der Zehenendglieder, zumal der großen Zehe, und besonders an dem lateralen beim Gehen den Boden berührenden Teil der Fußfläche und der Fersen vorhanden. Der Hohlfuß ist fast frei.

Abweichend von dem Sitz an den Beugeseiten finden sich ganz vereinzelte, unter stecknadelkopfgroße Effloreszenzen am Dorsum beider Zeigefinger über den Interphalangealgelenken und über dem Basal- und Mittelphalanx verbindenden Gelenk des rechten Mittelfingers. An den Händen sowohl wie an den Fußsohlen ist in bezug auf Lokalisation, Menge und Größe der Effloreszenzen kein Unterschied zu konstatieren. Es besteht keine Hyperidrosis, der Tastsinn ist an den Effloreszenzen um ein geringes vermindert, Schmerz-, Wärme- und Kältegefühl sind normal. An den Nägeln finden sich keine Veränderungen.

Es konnte die Angabe des Patienten von dem chronischen Dekursus der Effloreszenzen bestätigt werden. Der Vergleich zweier in dreimonatigem Abstand angefertigten Photographien läßt erkennen, daß keine Effloreszenzen geschwunden oder neu aufgetreten sind und die alten sich in der Größe kaum geändert haben. In der Zwischenzeit hat der Pat. eine sehr energische, aus 4 Salvarsaninfusionen und 12 Kalomelinjektionen bestehende antiluetische Behandlung durchgemacht, die den luetischen Prozeß zur Heilung brachte.

2. Peter F., pensionierter Gefängniswärter, der um 20 Jahre ältere Bruder des Heinrich F., zeigt die gleiche Affektion nur in stärkerem Grade. Er gibt an, daß beide Eltern nicht an einer ähnlichen Affektion gelitten haben. Das Leiden hat zu Anfang des zweiten Lebensjahrzehntes begonnen und sich allmählich verschlimmert. Da ihm das Leiden lästig wurde, hat er häufig mit einem Messer therapeutische Manipulationen vorgenommen. Die somatische Untersuchung ergibt bei dem außerordentlich rüstigen, angeblich nie krank gewesenen und besonders jede sexuelle Infektion negierenden Patienten, der auch keine Handarbeit verrichtet, keine Anhaltspunkte für die Annahme irgend einer inneren Krankheit. Das Integument ist vollkommen normal ohne Pigmentanomalien oder Dermatosen.

Pat. hat an der Volarfläche der Finger und Hände eine der Krankheit seines Bruders durchaus analoge Affektion. Die Effloreszenzen haben ihren Sitz gleichfalls in vollständig normaler Epidermis, sie sind bei ihm in genau derselben Anordnung (Längsrichtung der Hautleisten, relatives Verschontbleiben der Faltungsfurchen der Haut) und Gestalt vorhanden. Nur ist der Prozeß erheblich weiter vorgeschritten. Ich beschränke mich darauf hervorzuheben, wodurch die Affektion sich von der des Bruders unterscheidet, es sind das ausschließlich quantitative, nicht qualitative Differenzen. Es fällt auf, daß die Verteilung der Effloreszenzen eine weniger gleichmäßige ist. Die ganze Beugeseite ist wie beim Bruder befallen, aber die prominenteren, dem Druck mehr ausgesetzten Teile sind besonders stark ergriffen, es sind das der Thenar, die Metakarpophalangealgelenke deckende Haut, die laterale Fläche und der laterale Teil der volaren Fläche der Zeigefinger und Kleinfinger, sowie die volare Fläche der Fingerendglieder. Die Effloreszenzen sind stecknadelspitz- bis linsengroß. Sie zeigen die gleiche Konfiguration, der zentrale Hornpfropf ist entsprechend der oft größeren Effloreszenz massiger, von nahezu glatter, selten leicht gedellter, bisweilen auch konvex gewölbter Oberfläche. Vereinzelt ragt er nicht unbeträchtlich fast hauthornartig über das normale Niveau hervor. Die Gestalt dieser Hornperlen ist meist rund oder rundlich, selten polyedrisch. Bei einigen wenigen größeren Effloreszenzen erkennt man eine deutliche austernschalenartige Anordnung, d. h. eine mehrere Millimeter im Durchmesser messende napfförmige Vertiefung ist wie ein solider Zylinder von einer zentral tiefer, peripher seichter werdenden Furche umgeben, so daß man den Eindruck mehrerer ineinandergestellter Schalen bekommt. Die Innenschale vertritt hier also vollständig die Stelle des soliden Hornpfropfes. Der hyperkeratotische Saum ist selbst bei den größeren Effloreszenzen weniger ausgesprochen als bei den gleich großen des Bruders. Dagegen ist die bei Heinr. F. meist haarfeine, die Hornperle von der Umgebung trennende Furche häufig bis zu einem Millimeter und vereinzelt in noch höherem Maße verbreitert. Der Boden der Delle ist auch hier von gelblich weißer Farbe und scheinbar noch verdickt im Verhältnis zur normalen Epidermis.

An mehreren der vorhin genannten Stellen stehen die Effloreszenzen so dicht nebeneinander, daß man bei oberflächlicher Betrachtung eine diffuse uncharakteristische Erkrankung vor sich glauben könnte. Eine genaue Inspektion läßt aber deutlich die Entstehung aus gruppiert angeordneten Einzeleffloreszenzen erkennen. Man sieht inmitten einer erodierten, wie angenagten Hautoberfläche, die der ringförmigen Furche entspricht, die einzelnen erhaltenen Hornkonoide. Noch in einem anderen Punkte unterscheidet sich die Affektion von der des Bruders. Während wir bei diesem uns durch eine halbjährige Beobachtungsdauer, während der das Leiden ziemlich stationär blieb, von dem chronischen Verlauf der Effloreszenzen überzeugen konnten, zeichneten sich die Effloreszenzen dieses Patienten durch eine beträchtlich höhere Wachstumsenergie aus, die sich vor allem im Dickenwachstum der Horngebilde, nicht oder wenigstens in nicht merkbarer Weise in einer Vergrößerung des horizontalen Durchmessers dokumentierte. Es konnte schon nach einem Zeitraum von 3 Wochen nach der ersten Beobachtung eine deutliche, nicht unbeträchtliche Vergrößerung der Hornperlen konstatiert werden, die auch vom Pat. selbst bemerkt worden war. Auch bestätigte die Nachuntersuchung bei den oben besonders beschriebenen Effloreszenzen, die den Eindruck zweier ineinander gestellter Schalen erweckt hatten, die Ansicht, daß die innere Schale das Äquivalent eines soliden Hornzylinders darstelle. Die von dem inzwischen nicht veränderten deprimierten Saum umgebene Schale zeigte schon die Gestalt eines soliden, flachen, gedellten Zylinders. Der Hornpfropf war durch die zirkumskript erhöhte Proliferationsenergie neu gebildet worden.

An der Dorsalfläche des Gelenkes zwischen Grund- und Mittelphalanx des rechten Zeigefingers finden sich 5 stecknadelkopfgroße, mit nahezu glatter Oberfläche versehene Dellen, an gleicher Stelle des linken Zeigefingers eine fast kleinerbsengroße Effloreszenz mit zentralem geschichtetem Hornpfropf und peripherem schmalem hyperkeratotischem Saum. Die Symmetrie ist auch bei diesem Patienten in bezug auf Lokalisation und Menge der Effloreszenzen durchaus gewahrt. Die Fußsohlen sind in gleicher Weise wie beim Bruder erkrankt, nur daß sich auch hier vereinzelte größere Effloreszenzen finden, darunter am linken Fuß eine bernsteingelbe, in die Sohle eingedrückt scheinende, längliche, mit abgestumpften Ecken versehene Hornperle von Erbsengröße. Die Nägel weisen keine Veränderungen auf. Es besteht keine Hyperidrose. Die Horngebilde sind infolgedessen, wie auch bei Fall 1, nicht schmierig weich, sondern von harter, fast hornartiger Konsistenz. Die Sensibilität ist normal.

3. Klaus F., 64 Jahre alt, Landarbeiter, Bruder der vorher genannten Pat., leidet an der gleichen Affektion. Er gibt an, im Kindesalter sei die Haut der Handteller und Fußsohlen vollkommen normal gewesen. Vor 30—40 Jahren habe sich das Leiden in Gestalt weniger kleiner leichdornartiger Horneinlagerungen in die Haut der Handflächen und Sohlen bemerkbar gemacht. Das Leiden habe sich stetig verschlimmert, schmerze spontan nicht, mache aber durch Druck beim Gehen und bei



der Handarbeit Beschwerden, so daß er sich gezwungen sieht, allwöchentlich die schnell wachsenden hornigen Massen zu beschneiden. Er leide nicht an Hand- oder Fußschweiß.

Von allen Familienmitgliedern ist Klaus am stärksten befallen. Der Krankheitstypus ist der gleiche wie bei den Brüdern, nur weiter fortgebildet. Inmitten vollkommen normaler, fast zarter Haut sieht man zerstreut über die ganzen Palmae und die volaren Fingerflächen stecknadelkopfgroße und größere Effloreszenzen, die ganz den beschriebenen der Brüder gleichen. Daneben finden sich hauptsächlich aber nicht ausschließlich an den dem Druck besonders ausgesetzten Stellen Effloreszenzen, deren hyperkeratotischer Rand besonders stark entwickelt ist und zwar sowohl im Höhen- wie Breitendurchmesser. Der hyperkeratotische Rand ist bis 2—3 *mm* dick, von weißgelber Farbe mit erhaltenem Hautrelief, er fällt in steiler Kurve zur normalen Haut ab, die niemals die Effloreszenzen mit einem hyperämischen Saum umgibt. Durch Konfluenz des hyperkeratotischen Walles mehrerer Effloreszenzen sind inmitten normaler Haut liegende, steil bogenförmig abfallende hyperkeratotische Inseln entstanden, in die eingebettet die hornigen Gebilde liegen, die sich abgesehen von der begrenzenden haarfeinen tiefen Furche auch durch das Fehlen der Hautfelderung von der Umgebung abheben. Die größte dieser Inseln ist ca. 3 *ccm* lang und ca. $1^1/_2$ *cm* breit. Thenar und Hypothenar zeigen getrennt durch eine Furche, wo die Epidermis weniger verdickt ist, fast in toto verdickte Hornhaut und nur relativ wenige Hornperlen. Die Begrenzung der hyperkeratotischen Plaques nach dem Handrücken zu ist unscharf, die Ränder fallen hier sanft zum normalen Niveau ab. Die Beugefläche des linken Zeigefingers ist besonders befallen, hier findet sich auch eine tiefe quer verlaufende Rhagade. Die normalen Hautfurchen sind nicht völlig verschont. Ja der größte, länglich runde Hornzylinder mit über 1 *cm* messenden horizontalen Durchmesser und einem sehr schmalen hyperkeratotischen Saum sitzt über einer basalen Fingerbeugefurche. Die zentralen Hornpfröpfe sind durch exzessives Wachstum ausgezeichnet, sie sind das Objekt der vom Pat. ausgeübten chirurgischen Therapie. Da die bei diesem Pat. besonders ausgeprägten starken hyperkeratotischen Ränder dem Hornpfropf einen guten Schutz gegen mechanische Einwirkungen gewähren, sind die anderswo stecknadelkopfgroßen zentralen Hornbildungen hier zu mehrere *mm* langen prismatischen Nadeln ausgewachsen, die nach ihrer Entfernung nicht wie anderswo eine flache Delle sondern einen tiefen Schacht zurücklassen. Hand- und Fingerrücken sind frei. Die Haut der Fußsohlen ist im allgemeinen nicht verdickt, zeigt aber mit Bevorzugung der Druckstellen einige scharf abfallende hyperkeratotische Plaques, die verhältnismäßig wenig Perlen aufweisen. An den Fersen finden sich enorme hornige Exkreszenzen von harter Konsistenz, die sporenförmig nach hinten ragen, nach Angabe des Patienten durch exzessives Wachstum ausgezeichnet sind und deshalb gleichfalls sehr häufig beschnitten werden. Zu bemerken ist, daß die Hornpfröpfe, selbst diese größten sporen- und hornartigen einen makroskopisch homogenen Bau haben. Die Farbe ist opak bernsteingelb.



4. Klaus, F., 37 Jahre alt, Landarbeiter, Sohn von Fall 3. Haut zeigt seit unbestimmbarer Zeit diffuse Verdickung der Beugeseite der Finger und Hände, die er als Kind nicht gehabt haben will und die er auf die Arbeit zurückführt. Die Haut ist fast um 1 *mm* an Dicke vermehrt, mit normalem Hautrelief, ohne Hornpfröpfe, es fehlt ein erythematöser Saum, ebenso finden sich keine Rhagaden. Die Fußsohlen sind nicht verdickt, an der großen Zehe links finden sich 2 Hornperlen in die normale Haut eingelagert. Die Affektion hindert ihn nicht bei der Arbeit. Pat. ist kinderlos.

5. Heinrich, F., 35 Jahre alt, Landarbeiter, Sohn von Fall 3, gibt mit Bestimmtheit an, in der Jugend nicht an der jetzt bestehenden Krankheit gelitten zu haben. Wann das Leiden begonnen habe, vermag er nicht zu sagen, es bestehe aber schon lange. Pat. hat in beiden Hohlhänden über die Faltungslinien der Haut hinwegziehend mehrere große harte hyperkeratotische Plaques von opak gelblicher Farbe, in die, nicht sehr dicht gesät, einzelne Perlen eingelagert sind. Ein hyperämischer Saum ist nicht vorhanden. Eine Bevorzugung der Druckstellen läßt sich nicht nachweisen. An den Fingern sieht man zahlreiche kleine typische, den Epithelleisten parallele Effloreszenzen in hornartig glänzender und leicht verdickter Umgebung. Die Affektion, die im übrigen keine besonderen Beschwerden macht, ist bei der Arbeit lästig. An den Füßen habe er 2 „Leichdörner", die bei längerem Gehen Beschwerden machen.

Von 5 Kindern, 3 Mädchen und 2 Knaben, im Alter bis zu 13 Jahren zeigt, wie die Untersuchung ergab, keines Veränderungen an den Händen oder Füßen.

6. Peter, F., 42 Jahre alt, Arbeiter, Sohn von Fall 3, leidet nach Aussage der Frau und Kinder an einer nicht diffusen, sondern an einzelnen Stellen lokalisierten warzenartigen Affektion an den Hohlhänden. Bei 4 Kindern im Alter bis zu 13 Jahren ergab die Untersuchung keinen pathologischen Befund.

7. Otto, F., Landmann, Sohn von Fall 3. Pat. bemerkt seit einigen Jahren kleine warzenartige Gebilde an den Händen. In nicht verdickter Haut der volaren Fläche der Finger und Hände stehen zerstreut bis über stecknadelkopfgroße typische Effloreszenzen, hornige Körner resp. Dellen. Der hyperkeratotische Saum fehlt meist vollständig. An den Plantae findet sich die gleiche Affektion mit Bevorzugung der den Boden berührenden Stellen, ohne daß der Hohlfuß verschont wäre.

Ein zweijähriger Sohn ist nicht befallen.

8. Julius, F., 22 Jahre alt, Landarbeiter, Sohn von Fall 3. In normaler Haut der Flachhände finden sich verstreut vereinzelte stecknadelspitzgroße Dellen und Hornschüppchen, eine einzige Effloreszenz ist stecknadelkopfgroß. Die Affektion ist dem Pat. bisher nicht aufgefallen.

9. Heinrich, F., Weichensteller, 45 Jahre alt, Sohn von Fall 2, hat das Leiden seiner Angabe nach erst nach der Militärdienstzeit bekommen, er führt es gleichfalls auf die Arbeit zurück. Jetzt, wo er weniger harte Arbeit habe, habe sich die Krankheit etwas gebessert. Er gibt an,



an Hyperidrosis der Füße, aber nicht der Hände zu leiden. Die normale Haut der Flachhände ist in typischer Weise von sehr zahlreichen disseminiert stehenden Effloreszenzen besetzt. Prädilektionsstellen sind bei den Hunderten von Einzeleffloreszenzen von Stecknadelspitz- bis Streichholzkopfgröße nicht nachweisbar. Durch Konfluenz des hyperkeratotischen Walles mehrerer benachbarter Effloreszenzen sind in nicht verdickter Haut viele linsen- bis fast bohnengroße, von keinem erythematösen Saum umgebene Herde entstanden. An symmetrischen Stellen beider Zeigefinger dorsal über dem distalen Interphalangealgelenk finden sich gruppiert mehrere kleine Dellen. In gleicher Weise sind die Plantae befallen. Die Effloreszenzen sind hier bis erbsengroß, von bernsteingelber Farbe, die Hohlfüße sind weniger affiziert, hier sieht man nur wenige Dellen, dagegen ist die hintere Fläche der Ferse stark ergriffen.

4 Kinder, 3 Töchter von 18, 17 und 4, ein Junge von 10 Jahren sind, wie die Untersuchung feststellte, nicht erkrankt.

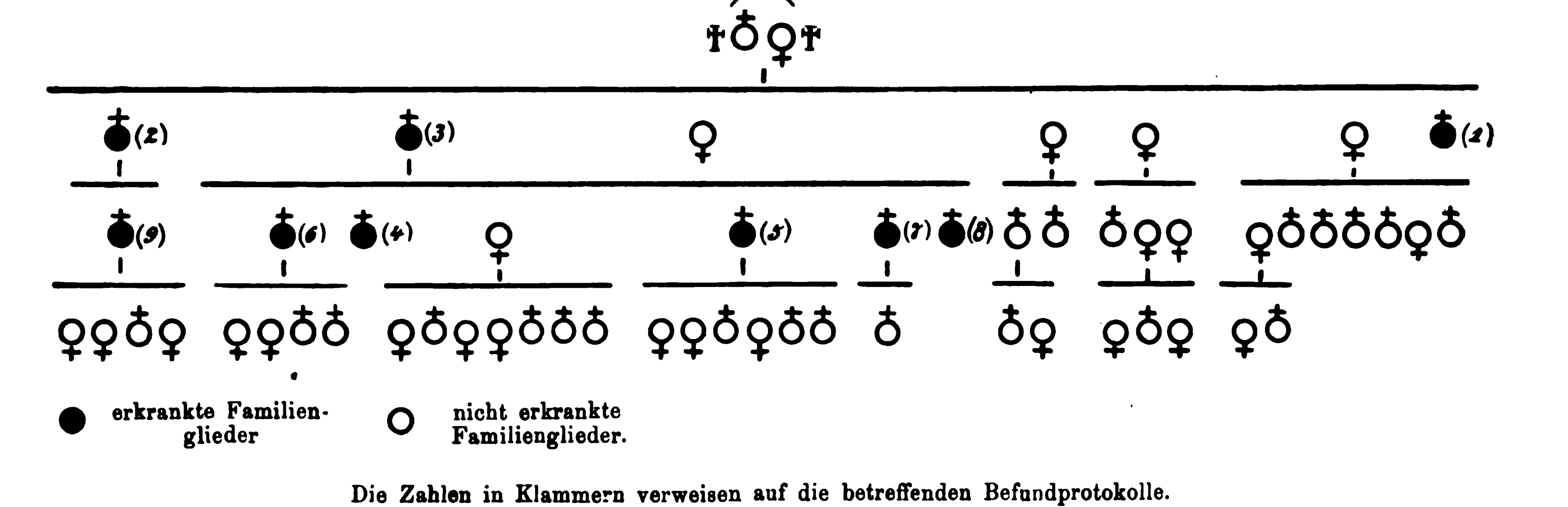
Die Untersuchung der einzigen Tochter des Falles 3 ergab im Gegensatz zu dem Befund bei den Brüdern vollständig normale Verhältnisse, ebenso waren ihre 7 Kinder, 4 Knaben und 3 Mädchen, im Alter bis zu 16 Jahren nicht affiziert.

Ich fand Gelegenheit, auch alle 4 Schwestern der Pat. 1, 2 und 3 zu untersuchen. Sie waren sämtlich nicht befallen, das Gleiche konnte von den Kindern und Enkelkindern, die fast sämtlich untersucht wurden, konstatiert werden.

Histologischer Befund. Es wird dem Pat. Heinrich F. (Fall 1) am Basalglied des rechten Mittelfingers ein fast linsengroßes Stückchen Haut, das mit einer mittelgroßen und einer kleineren Effloreszenz besetzt ist, exzidiert. Die histologische Untersuchung läßt erkennen, daß die Effloreszenz wie ein Pfropf in das eingebuchtete Korium eingedrückt ist. Die Kutis zeigt, abgesehen von dieser Einbuchtung, normale Verhältnisse. Die Papillen weisen keine Zellvermehrung fixer oder emigrierter Elemente auf, kein diffuses oder perivaskuläres Infiltrat, keine Vermehrung oder Dilatation der Blutgefäße, die bis in die Papillenspitzen intakt sind, keine end- oder periarteriitische Veränderungen, kein Ödem. Die elastischen Fasern sind erhalten und ebenso wie das kollagene Gewebe weder strukturell noch tinktoriell verändert. Die Drüsenschläuche zeigen gleichfalls keine Veränderungen.

Die Epidermis ist der Sitz der Krankheit. Die Retezapfen sind verlängert und proliferiert, so daß eine maschige Verzweigung zu stande kommt. Bemerkenswert ist die Verlaufsrichtung der Retezapfen. Die spitz endigenden Zapfen sind

Stammbaum der Familie E.



Die Zahlen in Klammern verweisen auf die betreffenden Befundprotokolle.



in der Mitte der Effloreszenz senkrecht zur Kutis gestellt, an der Peripherie dagegen sind sie überall deutlich bogenförmig zentralwärts abgebogen. Die peripheren Retezapfen umgreifen also krebsscherenartig die zentral gelegenen, sie laufen dabei parallel den kollagenen Bündeln des Stratum subpapillare (Druck- oder Zugwirkung der hypertrophischen Hornschicht). Das Zentrum der Effloreszenz und der periphere hyperkeratotische Saum mit erhaltenem Hautrelief zeigen einen prinzipiell verschiedenen Verhornungsprozeß. Der periphere Saum zeigt Hyperkeratose, das Zentrum Parakeratose. Im die eigentliche Effloreszenz bildenden Zentrum sind die einzelnen Schichten der Epidermis nur unscharf von einander getrennt. Die Keratohyalinschicht ist nach der Mitte zu, wo sie fast ganz geschwunden ist, zunehmend verschmälert. Die Parakeratose erstreckt sich mit Erhaltung der Kerne in der Hornschicht ziemlich weit, gerade in der Mitte des Herdes sogar fast bis zur Hälfte der darüberliegenden, stark verdickten Hornschicht. Das Stratum corneum weist eine feine fädige Struktur auf, die Faserung läuft der äußeren Retegrenze parallel und zeigt in einigen Schnitten artefiziell entstandene wellige, unter sich parallele Längsspalten. An der Peripherie der Effloreszenz dagegen sind die Schichten scharf geschieden. Das Stratum granulosum ist sehr stark verbreitert (bis 8 Zellreihen höchstens statt 3) und die einzelnen Zellen sind auf das Dichteste von Keratohyalinkörnchen erfüllt (Hyperkeratose). Die Hornschicht ist außerordentlich massig entwickelt und übertrifft an Dicke das Rete Malpighi mit Kutis noch etwa um die Hälfte. Die äußere Begrenzung ist wellig, folgt aber nicht genau den Erhebungen des Rete. Die Schweißdrüsenausführungsgänge sind in den Retezapfen von wenigen Lagen, in den basalen Schichten der Hornhaut jedoch von einem stärkeren Wall großer aufgehellter blasiger und teilweise deutlich vakuolisierter Zellen umgeben (vergl. die Abb. 4 u. 5).

Zusammenfassung: Die Keratodermie findet sich also bei den Söhnen angeblich nicht affizierter Eltern; die erkrankten Söhne übertragen die Affektion auf ihre Söhne, nicht aber auf die Enkel, während die weiblichen Familienmitglieder sämt-



lich verschont bleiben und ihrerseits nicht das Leiden vererben. Da die Affektion erst im zweiten Jahrzehnt (Pubertät?) und vereinzelt vielleicht noch später auftritt, ist allerdings nicht auszuschließen, daß sie sich bei den männlichen Mitgliedern der dritten Generation noch im späteren Alter einstellt. An den Volae und Plantae z. T. auch am Dorsum weniger Digitalgelenke sind fast symmetrisch angeordnet zahlreiche stecknadelspitz- bis pfennigstückgroße, oft von mehr oder minder breitem das Hautrelief zeigenden hyperkeratotischen Wall umgebene, mit der Matrix fest verbundene, parakeratotische Epidermis darstellende Horneinlagerungen lokalisiert, die ausfallen können, aber durch neu produzierte Hornmassen ersetzt werden. Dabei sind die zentralen, parakeratotischen Stellen stets als die primären, die Hyperkeratose als sekundäre Bildungen aufzufassen. Durch Konfluenz des hyperkeratotischen Walles können inmitten normaler Epidermis größere hyperkeratotische mit parakeratotischen Einlagerungen versehene Inseln entstehen, die bei einem Patienten (Fall 4) zu größeren fast flächenhaften Herden konfluiert sind. Irgendwelche entzündlichen Erscheinungen sowie nervöse oder sekretorische Anomalien fehlen. Das Alter und harte Arbeit scheinen die Progredienz des Leidens zu begünstigen.

Bei der Erwägung, welchem Krankheitsbild die geschilderte, offenbar sehr seltene Affektion zuzuschreiben ist, können banale Dermatosen wie Schwielen und Warzen schon durch den Aspekt ausgeschieden werden, ebenso, unterstützt durch Personal- und Familienanamnese sowie die Allgemeinuntersuchung und den histologischen Befund diejenigen komplexer Natur, die meist ihren Sitz an anderen Körperstellen haben und sich nur gelegentlich unter dem Bilde symptomatischer Keratosen an den Palmae und Plantae etablieren wie Ekzem, Psoriasis, Lichen ruber, Pityriasis rubra pilaris, Dermatitis lichenoides pruriens, Ichthyosis, Lepra, Gonorrhoe, Psorospermosis follicularis vegetans, Lupus erythematodes. Auch die Lues kommt nicht in Betracht, obgleich anfangs an die Möglichkeit einer luetischen Ätiologie gedacht wurde. In der Tat kann die Lues gewisse



Ähnlichkeit bietende Manifestationen produzieren, so erwähnt Mantoux einen von Respighi beobachteten Fall. Bei einem zweijährigen, kongenital luetischen Kinde fanden sich neben gummösen Erscheinungen an verschiedenen Stellen des Körpers, an den Palmae und Plantae inmitten einer diffusen, gleichförmig rosabraun gefärbten Haut zahlreiche kleine verhornte, kegelförmige bräunliche Hervorragungen, die bisweilen von einer feinen Furche umgeben waren, die aussah, als ob sie mit einem Stichel eingeritzt wäre. Die antiluetische Behandlung blieb ohne Einfluß auf die Affektion, so daß die gleiche Beobachtung, die wir bei Fall 1 machen konnten, nicht differentialdiagnostisch verwertbar wäre. Doch läßt die typische rotbraune Infiltration der Haut, die doch erheblich von unseren Fällen abweichenden Charakteristika der Effloreszenzen sowie der Umstand, daß die übrigen affizierten Patienten niemals luetisch infiziert waren, diese Annahme zurückweisen. Es wird sich bei dem Fall Respighis um die zuerst von Lewin so benannten Clavi syphilitici handeln, die er als stecknadelkopf- bis erbsengroße runde, ovale oder längliche, in die Haut eingekeilte, nach oben sich verjüngende hornige Effloreszenzen mit planer oder auch konkaver, bisweilen mit Schuppen bedeckter Oberfläche beschreibt. Die Clavi syphilitici sind meist von einem blaßrosa gefärbten Hof oder von einem Kranz abgelöster Epidermisschüppchen umgeben, ihre Farbe ist anfangs blaßrot, später blaßgelblich, ihre Konsistenz nimmt mit ihrem Alter zu, sie können zementhart werden. Histologisch unterscheiden sie sich von den hier beschriebenen Fällen vor allem durch die mächtige kleinzellige Infiltration der Kutis und Subkutis, die nach Odstrčil allein für die Hyperkeratose verantwortlich zu machen ist. Die Syphilide cornée französischer Autoren wird nach Lewin von Duhring als an den Palmae und Plantae lokalisierte punktförmige Epidermiskonkretionen bezeichnet, von denen man kleine Hornmassen entfernen kann, oder die von kleinen Löchern durchbohrt sind. Diese Form der Lues und die Clavi syphilitici können auf Grund der gleichen Erwägungen differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden.

Dagegen kann die Arsenkeratose ein ähnliches Bild darbieten. Bei ihr bilden sich an den Handflächen und Fuß-

sohlen diffuse Hyperkeratosen, in die stecknadelkopf- bis sagokorngroße Epithelkörner und -perlen eingelagert sind, die ausfallen können und eine bald durch ein neues Korn ausgefüllte Höhlung hinterlassen. Daneben finden sich auf hyperkeratotischem Boden entstandene Hornkegel und warzenartige Wucherungen, die sogar Hauthörner vortäuschen können. Die Kuppen dieser Hornkegel zeigen bisweilen eine eigentümliche, von Geyer für die Arsenkeratose für typisch gehaltene Felderung. Auf Druck schmerzen die Schwielen häufig. Die Hornmassen sind wegen der meist gleichzeitig bestehenden Hyperidrose weich und feucht, seltener ohne die Hyperidrosis hart und trocken. Die Struktur der Arsenwarzen ist nicht papillär, sie haben daher mit den eigentlichen Warzen histologisch keine Ähnlichkeit. Es bestehen demnach erhebliche Analogien zu unserer Affektion. Dies wurde auch auf einer Zusammenkunft Nordwestdeutscher Dermatologen in Kiel, wo ich die Fälle 1 und 2 vorstellte, in der Diskussion hervorgehoben. Doch kann aus folgenden Gründen diese Annahme mit Sicherheit ausgeschlossen werden: Bei unseren Fällen fehlt der bei der Arsenkeratose häufig vorhandene erythematöse Saum, es fehlt die diffuse Hyperkeratose, die Gelenkbeugen sind im Gegensatz zur Arsenkeratose am wenigsten befallen, die Horngebilde zeigen eine fast glatte, eventuell gedellte, niemals gefelderte Oberfläche. Arsenmedikation hat niemals stattgefunden, auch eine gewerbliche Intoxikation ist ausgeschlossen, eine andere Arsenquelle, wie z. B. Tapeten, ist abgesehen davon, daß die Anamnese nicht die geringsten Anhaltspunkte dafür gibt, bei den seit Jahrzehnten getrennt lebenden Patienten nicht anzunehmen. Dazu kommt der differente histologische Befund. Nach Wilson bilden sich die Hornkörner der Arsenkeratose in den dilatierten Schweißdrüsenausführungsgängen, eine Beobachtung, die Dubreuilh in einem Fall glaubt bestätigen zu können, wo die Körner sehr klein waren. Auch spricht das Fehlen der charakteristischen Arsenmelanose, die bei einem so ausgeprägten Krankheitsbild wohl nie vermißt wird, entschieden gegen die Annahme einer Arsenkeratose. Auch dürfte ein 70 Jahre alter, seit mehr als 50 Jahren an Arsenizismus leidender, völlig gesunder Mensch noch nicht beobachtet worden sein. Wie Untersuchungen in Gegenden, wo



der Arsenizismus endemisch ist, gelehrt haben, gehört diese Krankheit zu den das Lebensalter exquisit herabsetzenden.

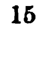
Von dem seltenen Krankheitsbilde der Porokeratosis Mibelli unterscheidet es sich schon durch die Lokalisation: vorzugsweise sind Fuß- und Handrücken, daneben aber auch Gesicht, Ohren, Mundschleimhaut usw. befallen. Die kleinsten Effloreszenzen sind mehrere *mm* messende, gedellte, im Zentrum mit normalen, nur stärker ausgebildeten Hautfalten versehene zuweilen mit einem komedoartigen Hornpfropf besetzte konische hyperkeratotische Elevationen, während die größeren bis etwa 1 markstückgroße, von einem peripheren Wall begrenzte hyperkeratotische Erhebungen darstellen, die zentrale Involution zeigen mit häufig pigmentierter rauher, mit kleinen Höckerchen besetzter Epidermis. Der periphere Wall wird von einem kleinen spitzen trockenen weißlichen Hornkamm gekrönt, der sich aus einer auf dem hyperkeratotischen Wall befindlichen ringförmigen Furche erhebt oder ohne Furche direkt dem Wall aufsitzt. Ebenso wenig wie das auf den ersten Blick gewisse Ähnlichkeit bietende klinische Bild deckt sich der histologische Befund mit der vorliegenden Keratodermie. Mibelli bringt seine Affektion mit den Schweißdrüsen in genetischen Zusammenhang.

Die Helodermia simplex et annularis (Vörner) kann gleichfalls nicht in Frage kommen. Es ist das eine nicht hereditäre Affektion, bei der unabhängig vom Lebensalter sich an den Hohlhänden und am Handrücken und an den Fingern kleine hanfkorngroße gedellte Knötchen entwickeln, die entweder stationär bleiben, abheilen oder durch peripheres Wachstum und Vergrößerung und Abflachung der Dellen zu ringförmigen Effloreszenzen auswachsen. Diese Ringe können stellenweise verschwinden, die erhaltenen Reste können für sich weiter wachsen und durch Bildung von Dellen das Aussehen primärer Knötchen annehmen, die ihrerseits Veranlassung für eine neuerliche Ringbildung abgeben können. Histologisch findet sich Vermehrung des Bindegewebes der Kutis mit geringfügiger chronisch entzündlicher perivaskulärer Zellinfiltration und eine ausschließlich sekundäre, durch den Prozeß der Kutis bedingte Verdickung des Epithels mit zentraler Desquamation der Hornschicht.

Mit der Keratodermia symmetrica erythematosa (Besnier) läßt der Vergleich mit einer im „Internationalen Atlas seltener Hautkrankheiten" gegebenen Abbildung keine Verwechslung zu. Hier sieht man größere zusammenhängende inselförmige von einer 5 bis 6 Millimeter breiten hyperämischen Zone umsäumte keratotische Plaques. Auch von der Forme ponctuée dieser Affektion, die durch Fälle von Besnier, Hallopeau und Claise, Lustgarten und Hallopeau bekannt ist, unterscheidet sich unser Krankheitsbild durch das Fehlen der diffusen Hyperkeratose und des erythematösen Saumes. Die Einlagerungen sind bei der Besnierschen Krankheit gruppiert angeordnet und liegen histologisch im Niveau der Schweißdrüsenmündung, sie bestehen aus verhornter Epidermis, die teilweise, angeblich durch die Schweißsekretion dissoziiert werden.

Bei der Porokeratosis palmaris et plantaris (Mantoux) entstehen zuerst disseminiert, bald zu Gruppenbildung und diffuser Hyperkeratose neigende und so warzenartiges Aussehen annehmende Effloreszenzen, deren rascher Decursus durch eine konische Erhebung, schnelle Verdickung der Epidermis, Entstehung eines Epidermisschüppchens auf ihrem Gipfel und nach dessen Ausfallen durch eine kraterförmige Vertiefung charakterisiert wird. Histologisch fand sich Hypertrophie der Papillen mit Gefäßerweiterung und atypischer Proliferation des Stratum Malpighi und cirkumscripte Hyperkeratose. Die beigegebene Abbildung weist wie die Beschreibung große Ähnlichkeit mit dem Angiokeratom auf. Einen ähnlichen, nur durch diffuse Hyperkeratose ausgezeichneten Fall stellten Beurmann und Gougerot vor.

Balzer und Germain beobachteten eine Affektion, bei der sich inmitten normaler Epidermis beider Handflächen in einzelnen Schüben rötliche hyperkeratotische konische Papeln bildeten, die eine braune Basis hatten und mit einer rosa gefärbten und vaskularisierten Zone umgeben waren. Im Zentrum fand sich in einer Vertiefung ein kleines weißliches gedelltes Hornplättchen. Daneben waren stecknadelkopfgroße, in die Epidermis eingeschlossene Körper vorhanden, die anscheinend das Jugendstadium darstellten. Die Autoren bringen





die Affektion in Beziehung zu den Schweißdrüsenausführungsgängen.

Ein von Balzer und Boyé beschriebener Fall unterscheidet sich von den unserigen vor allem durch den akuten Verlauf, die diffuse Hyperkeratose und die Bildung von Bläschen, die die Verfasser an Beziehungen zur Dysidrose denken ließen.

Emery, Gastou und Nicolau stellten 1903 in der Société de Derm. et de Syph. unter der Bezeichnung Verrues familiales héréditaires avec dyskératoses systématisées disséminées et a répetitions (type psorospermose folliculaire végétante) eine 57jährige Frau vor, die seit einem Alter von 10 Jahren am Dorsum der Hände, der Finger und an dem distalen Teil der Unterarme eine konfluierende papulöse Eruption darbot, deren Elemente sich berührten. An den Unterarmen standen die Effloreszenzen weniger dicht, sie waren dort von mehr oder weniger großen Zwischenräumen normaler Haut getrennt. Die Größe schwankte zwischen der einer Linse und der einer kleinen Erbse, die Farbe war rötlichbraun, die Papeln waren leicht vorgewölbt und zeigten eine chagrinierte Oberfläche. Nach den Aussagen der Pat. handelte es sich bei dieser Affektion um ein familiäres Leiden, von denen mehrere weibliche Mitglieder (Mutter, Tante und eine Schwester) befallen waren. Die einzige Tochter war jedoch frei von analogen Erscheinungen. Die Kranke hatte außerdem an den Hohlhänden kleine keratotische Herde, die scheinbar mit den Schweißdrüsen in Beziehung standen. Zugleich litt die Pat. an einer dem Morbus Darier zugerechneten Affektion. Mantoux hat 1 Jahr später die Frau untersucht und von den Effloreszenzen der Hohlhände eine sehr präzise Beschreibung gegeben, die in vieler Hinsicht auf unsere Fälle paßt:

„Ces lésions sont:

Aux paumes.

1. Des dépressions punctiformes, en puits, un demi à deux millimètres de diamètre, siégeant exclusivement au niveau des crêtes papillaires, généralement arrondies, parfois un peu allongées dans le sens des crêtes.



2. Des éléments sans saillie notable présentant a leur centre une dépression analogue, mais plus étalée et plus superficielle.

Au-dessous d'elles, dans la profondeur de l'épiderme un nodule jaune ambré, translucide, gros comme une tête d'épingle. Lorsqu'on cherche à l'exfolier avec la pointe d'un scalpel, on lui trouve une constance cornée très dure.

3. Les éléments plus volumineux, faisant une saillie lisse et brillante, se trouvent surtout au niveau du talon de la main, de ses bords, des faces latérales des doigts, partout en somme ou se fait le passage entre la face palmaire et la face dorsale. Les autres éléments criblent sans aucun ordre la face palmaire des mains et des doigts. En aucun point on n'observe de comédons cornés, de grains présentant de points noirâtres, ou de perte de substance.

La face dorsale des mains est criblée de saillies obtuses, à contours nets de taille variant de 2 à 5 et 6 millimètres de diamètre, à surface mamelonnée, irrégulières, plus ou moins hyperkératosiques, rappelant de près les verrues vulgaires.

Au niveau des plantes, lésions analogues à celles des paumes."

Es bleiben nur wenige Unterscheidungsmerkmale übrig, wenn man von den warzigen Effloreszenzen der Handrücken und Unterarme absieht, denen die ersten Untersucher anscheinend ein größeres Interesse als denen der Flachhände schenkten. Darier bemerkt in der Diskussion zu diesem Fall, daß das Auftreten von Warzen an den Handrücken ein typisches bei fast allen Fällen von Psorospermosis vorhandenes Symptom darstellt. Die Warzen wären demnach nur als Begleiterscheinung der häufig familiären Psorospermosis aufzufassen. Anders die Effloreszenzen der Hohlhände und Fußsohlen. Nur die von Darier bekannte Tatsache, daß die Psorosperm. foll. veg. sich auch an den Palmae und Plantae lokalisieren kann, läßt die Annahme, daß es sich bei diesem Falle um die gleiche Affektion wie bei unseren Pat. gehandelt hat, als nicht über jeden Zweifel erhaben erscheinen.

Eine unseren Fällen ähnliche Keratodermie beschreibt auch Samberger bei einem Tabiker, bei dem neben einer



bräunlichen Verfärbung der Haut des Rumpfes und der Extremitäten, in der kleine weißliche, nicht hyperpigmentierte Flecke ausgespart waren, vor 4 Jahren harte warzenartige Exkreszenzen an den Fußsohlen und Flachhänden entstanden waren:

„An den Handflächen sehen wir, daß die Haut atrophisch ist; an derselben finden wir dann verstreut warzenförmige Exkreszenzen, die hart sind, stecknadelkopfgroß, größtenteils solitär stehend, nur am Antithenar etwas dichter gruppiert und die an der Volarseite der ersten Phalanx des rechten Ringfingers eine lineare Anordnung annehmen. Neben diesen Erhebungen finden wir auch kleine, ringförmige Depressionen mit leicht elevierten Rändern. An einigen Stellen sieht man in der Umgebung jener Exkreszenzen einen ganzen Ring der hypertrophischen Hornschichte, so daß es scheint, als ob eine solche Exkreszenz aus einer besonderen Areola hervortreten würde. An den Fußsohlen ist die Hornschicht diffus hypertrophisch, besonders über den Metatarsalköpfchen, wo eine besondere Kante am Übergange von der Fußsohlenhaut in die volare Zehenhaut gebildet wird. Diese diffuse Hyperplasie finden wir in denselben Grenzen, wo auch de norma den Fußsohlen mächtigere Hornmassen aufgelagert sind; es bleibt daher die Gegend der Fußwölbung ganz frei; an der Ferse reicht die Hyperplasie etwa in die Höhe von 1 *cm* vom Plantarniveau. Auf dieser hyperkeratotischen Basis tritt eine ganze Anzahl von harten papillären Exkreszenzen auf, die hier weit dichter nebeneinander gelagert sind als an den Flachhänden; sie zeigen jedoch sonst keinen makroskopischen Unterschied von den Gebilden an den Händen. An den Rändern der pathologischen Herde finden wir keine Hyperämie oder sonstige Entzündungsreaktion. An den Nägeln sowohl an den Händen als auch an den Füßen keine besonderen Veränderungen."

Abstrahiert man von der wegen Verweigerung der Biopsie histologisch nicht erhärteten Angabe über die Atrophie der Haut der Palmae sowie davon, daß die Affektion erst im mittleren Alter bemerkt worden ist und daß die Affektion an den Plantae einen diffusen Charakter zeigte, so müßte man an eine mit der unserigen übereinstimmende Affektion denken. Die Atrophie würde übrigens auch nicht zu der zumal wegen der



Melanose doch sehr zu erwägenden Annahme des Arsenizismus passen; immerhin scheint, wenn man den Fall nicht den unserigen angliedern will, eine Arsenkeratose bedeutend wahrscheinlicher zu sein, als die von Samberger angeschuldigte Nervenläsion. Ob der Pat. Arsen bekommen hat, ist nicht vermerkt worden.

Neuerdings haben Buschke und Fischer einen Fall publiziert mit ähnlichen Erscheinungen an der Palmae und Plantae, bei dem in vollkommen normaler Haut sich über 200 der Epidermis angehörige Effloreszenzen an den Händen fanden. Die kleinsten waren nicht sehr scharf begrenzte, das normale Niveau kaum überragende Effloreszenzen mit Verwischung der papillären Leisten. Die größeren waren durch schärfere Begrenzung, plattenförmige Erhebung über die normale Umgebung ausgezeichnet; häufig, aber nicht regelmäßig zeigten zumal die größeren eine dellenförmige, z. T. kraterförmige Einsenkung, die aber niemals eine Ansammlung von Hornmassen oder erweiterte Schweißdrüsenausführungsgänge aufwies. Die Delle zeigte einen wohl durch durchscheinende Papillargefäße bedingten bläulichroten Farbenton. An den Fußballen fanden sich außerdem noch längliche, den Hautlinien in ihrer Längsachse entsprechende braunschwarze Einlagerungen in die normale Haut. Diese waren 1 bis $1^1/_2$: 3 *mm* groß und von der intakten Haut durch eine feine Hautfurche getrennt. Diesen Effloreszenzen entsprechende, in die normale Epidermis verstreute Eindrücke bildeten eine weitere Form. Histologisch fand sich eine gleichmäßige Verdickung der Epithelschicht, normaler Verhornungsprozeß, nirgends Spuren von Parakeratose. Die Papillen erstreckten sich birnenförmig in die Kutis und hatten die Kutispapillen zusammengedrückt. Die Keratohyalinschicht war um einige Lagen verbreitert und besonders im Zentrum nicht so scharf gegenüber dem Stratum corneum abgesetzt. Schweißdrüsenausführungsgänge ließen sich im Zentrum nicht nachweisen; sie zeigten im übrigen keinen abnormen Befund.

Von unserer Affektion unterscheidet sich die von Buschke und Fischer beschriebene nur durch wenige und, wie es scheint, unwesentliche Eigenschaften, nämlich durch das viel-



leicht auf häufigere und sorgfältigere Reinigung zurückzuführende Fehlen der Hornperlen an den Händen, durch den lividrötlichen Farbenton des Zentrums der Effloreszenzen und den durch das Fehlen der Parakeratose differenten histologischen Befund, der sich jedoch durch die Angabe, daß die Keratohyalinschicht gegen das Stratum corneum im Zentrum nur unscharf abgegrenzt ist, dem von uns erhobenen sehr nähert. Dagegen weist die Affektion an den Fußsohlen die größte Ähnlichkeit mit unseren Fällen auf. Es ist recht wahrscheinlich, daß dieser Fall ebenso wie der zusammen von Emery, Gastou, Nicolau und später von Mantoux beobachtete und der Fall Sambergers trotz der skizzierten Unterschiede mit den unserigen derselben Gruppe angehört.

Eine ähnliche von Vörner dem von Buschke und Fischer beschriebenen Fall an die Seite gestellte, von Dubreuilh früher für eine Arsenkeratose gehaltene Affektion hat Collley bei einem Brahminen als disseminierten Clavus der Hände und Füße beschrieben. Es waren neben Depigmentationen an den Palmae und Plantae zahlreiche harte, zentral gedellte Knötchen lokalisiert. Histologisch fand sich wegen Verstreichung der Papillen eine gradlinige Grenze zwischen Korium und Epithel sowie kleine, auf mechanische Einwirkungen zurückgeführte Blutaustritte.

Es erübrigt noch, unsere Affektion von dem Keratoma hereditarium palmare et plantare (Unna) abzugrenzen. Es handelt sich bei ihm bekanntlich um eine exquisit hereditäre, in den ersten Wochen nach der Geburt schon deutlich entwickelte, diffuse, von einem entzündlichen Saum begrenzte, scharf abgesetzte Hyperkeratose der Palmae und Plantae. Die Verdickung der Hornhaut kann enorme Grade erreichen und zu tiefen schmerzhaften, häufig sekundär infizierten Rhagaden führen. Vörner hebt als das auffallendste Symptom die ausgesprochene Gleichmäßigkeit und Gesetzmäßigkeit hervor, wie sie kaum bei einer anderen Affektion beobachtet werde, was die Ursache dafür abgebe, daß ein Fall dem andern gewissermaßen stereotyp gleiche. Bergh teilt diese Anschauung: „Die allgemein sich fast stereotyp wiederholenden Formenverhältnisse des hier besprochenen Leidens (Kerat. her pal. et



plant.) sind schon hinlänglich festgestellt," ebenso Pontoppidan: „Die Symptome sind so typisch und gleichmäßig, daß eine Wiederholung überflüssig wäre." Diese Urteile werden durch die vorhandenen Abbildungen, die sich fast ausnahmslos außerordentlich ähneln, trefflich illustriert. Nur ganz vereinzelt finden sich Angaben, die das Gesetz der Stereotypie zu durchbrechen scheinen, so berichtet Radaeli über einen Fall, wo neben Herden an den Knien, in der Steißbeingegend und an den großen Labien, an den Füßen ein diffuses Keratom bestand, während an den Händen zirkumskripte streifenförmige genau symmetrische Herde vorhanden waren, die aber mit unseren Fällen keine Ähnlichkeit aufweisen. Samberger berichtet über einen Fall mit begrenzten symmetrischen, z. T. radiär angeordneten Herden an den Fußsohlen, auch Riehl bemerkt in einer Diskussion, daß das Ker. heredit. palm. et plant. nicht nur diffus sondern auch strichförmig auftreten könne und Böhm beschreibt einen Fall, wo das Leiden in Form von kleinen Schwielen, die sich allmählich ausbreiteten, im übrigen typisches Äußere hatten, entstanden sei. Jedoch nur bei Löblowitz fand ich eine Mitteilung über eine zum Keratoma hereditarium palmare et plantare gerechnete Affektion bei einem 47jährigen Mann und seinem ältesten damals 17jährigen Sohn, die mit den hier beschriebenen Fällen nähere Analogien aufweist, die im Beginn des Leidens, im 18. bzw. 17. Jahre, und in der Enstehung aus einzelnen hyperkeratotischen Herden besteht, die teilweise ähnlich wie bei unseren Fällen, von zahlreichen kleinsten seichten unregelmäßigen Grübchen resp. mehrere Millimeter hohen, außerordentlich harten, durch eine tiefe Furche von der tylotisch veränderten Umgebung geschiedenen „Verrucae" besetzt waren. Sie unterscheidet sich nur dadurch, daß das Leiden sich beim Vater allmählich zu einer diffusen Erkrankung entwickelt hatte, was nur als quantitativer Unterschied aufgefaßt werden könnte. Das hauptsächlichste abweichende Symptom liegt im Vorhandensein einer zyanotischen Verfärbung der Herde als Zeichen einer passiven Hyperämie.

Ob die u. a. von Neumann auf der Insel Meleda beschriebenen von Hovorka früher für Lepra gehaltenen, später

zusammen mit Ehlers Mal de Meleda benannten Keratomfälle, deren Zugehörigkeit zum Keratoma palmare et plantare Vörner (übrigens ebenso wie für den zitierten Fall Böhms) für unwahrscheinlich hält, unserer Gruppe zuzurechnen ist, muß vorerst dahingestellt bleiben. Die Möglichkeit, daß die mächtigen, von grubenartigen, bienenwabigen Exkavationen besetzten Keratome das schwerste Stadium solcher multipel angelegter, lokalisierter Keratosen darstellen, besteht jedenfalls. Bei einer eventuellen neuerlichen Untersuchung würde dem Nachweis abortiver Fälle mit den gegebenen Charakteristiken und dem histologischen Befund die Entscheidung hierüber zufallen.

Histologisch ist das Keratoma hereditarium vor allem von Thost, Unna und Vörner definiert werden. Dieser fand hauptsächlich eine Zunahme des Rete, besonders im Bereich der Stachelzellenschicht, deren Verbindungsbrücken stark entwickelt sind und des Stratum granulosum, häufig Verbreiterung der Retezapfen, besonders an den Fußsohlen, Quellung und Vakuolisierung der die Schweißkanäle umgebenden Retezellen und Verdickung des Stratum corneum. Ob der Befund der sog. Schweißinfiltration allerdings für diese Affektion pathognomonisch ist, müssen weitere Untersuchungen lehren. Während Samberger den gleichen Befund erhebt, fehlten diese Veränderungen bei einem Fall von Hahn, auch die früheren Untersucher erwähnen sie nicht.

Unsere Beobachtungen und das Keratoma hereditarium haben die Lokalisation gemeinsam, bei beiden Affektionen sind die normalen Faltungsfurchen relativ frei, wenn auch durchaus nicht bei allen Fällen. Der Sitz der Veränderungen ist die Epidermis. Die Heredität ist beiden Krankheitsbildern gemeinsam. Dagegen bestehen erhebliche Unterscheidungsmerkmale, die es verbieten, unsere Fälle dem Keratoma hereditarium palmare et plantare (Unna) zuzurechnen. Es sind das in erster Linie die Vielheit der zirkumskripten, in nicht diffus hyperkeratotischer Umgebung liegenden Effloreszenzen, die dauernde Abwesenheit des erythematösen Saumes und die Entstehung im späteren Kindes- oder Jünglingsalter.



Der histologische Befund des den hyperkeratotischen Hof bildenden fakultativen peripheren Anteiles der Effloreszenz deckt sich zwar mit den von Thost, Unna, Vörner, Samberger usw. gegebenen Befunden beim Keratoma hereditarium palmare et plantare, die von Vörner und später von Samberger gefundene Veränderung um die Schweißdrüsenkanäle sind hier gleichfalls vorhanden, dagegen findet die Angabe Vörners, daß die von einem Schweißkanal durchzogenen Retezapfen häufig eine Verbreiterung aufweisen, keine Bestätigung. Die von Vörner supponierte Abhängigkeit der Formation der Retezapfen von den auf Schweißimbibition zurückgeführten Veränderungen um die Schweißdrüsenausführungsgänge ist hier nicht vorhanden. Eine prinzipielle sehr wichtige Abweichung von den stets wiederkehrenden Angaben liegt in dem Vorhandensein der Parakeratose des bei diesen Pat. im Verhältnis zur Peripherie meist bedeutend mächtigeren zentralen Anteiles der Effloreszenz.

Daß wir es hier nicht mit einem zufällig atypischen Charakter zeigenden Bild des zuerst von Thost beschriebenen Keratoma hereditarium, sondern mit einem selbständigen wohl charakterisierten Krankheitsbild zu tun haben, dafür spricht auch der Umstand, daß sich bei den erkrankten Familienmitgliedern in der Hauptsache der gleiche Befund wiederholt. Daß jeder Fall vom andern nur quantitative Differenzen unter Wahrung der allen Fällen gemeinsamen, vom diffusen Keratom verschiedenen Eigenschaften aufweist, kann nur als Kennzeichen einer Affektion sui generis aufgefaßt werden, die hier eine besondere Spezies des ihnen im übrigen sicher nahestehenden Keratoma palmare et plantare hereditarium bildet. Für die Verwandtschaft beider Krankheitsbilder spricht auch der Befund bei Fall 4 und 5, wobei dahingestellt bleiben soll, ob bei Fall 4 die Hyperkeratose der Handflächen als Arbeitsschwielen oder Keratom aufzufassen ist.

Ätiologisch können selbstverständlich parasitäre oder zentrale trophoneurotische oder gar psychogene Einwirkungen nicht in Betracht kommen. Im Gegensatz zu den Anschauungen der genannten französischen Autoren, die den Schweißdrüsen-



ausführungsgängen bei ihren klinisch den vorliegenden bis zu einem gewissen Grade ähnelnden Keratodermien genetisch eine große Rolle zuweisen, muß ich für diese Fälle, ebenso wie Buschke und Fischer es für den ihren getan haben, jede irgendwie prominente oder gar ursächliche Beteiligung der Schweißdrüsen als durch keine Tatsachen erweislich, ablehnen, ein Standpunkt, der auch durch die beschriebenen mikroskopisch festgestellten Veränderungen der die Ductus sudoriferi umgebenden Zellagen nicht erschüttert wird. Es wird sich um eine kongenitale Bildungsanomalie handeln, die sich ähnlich wie das Adenoma sebaceum oder bisweilen die Ichthyosis erst im späteren Kindesalter entwickelt und bei der es sich um eine wenn nicht kongenital präformierte, so doch auf erblich prädisponierter Haut entstehende Affektion handelt, wo abweichend vom diffusen Keratom nicht alle, sondern nur bestimmte Papillengruppen zu exzessiver Epithelproliferation befähigt sind, der Modus der Epithelbildung ein anderer ist, und die Effloreszenzen ein stets sehr langsames peripheres, dagegen mit dem Alter und vielleicht bei der Arbeit zunehmendes vertikales Wachstum zeigen. Ich schlage die Bezeichnung Keratoma dissipatum hereditarium palmare et plantare[1]) vor, welche die Verwandtschaft mit der Unnaschen Affektion und das klinisch vornehmste, von diesem Krankheitsbilde abweichende Symptom zum Ausdruck bringt.

Therapeutische Versuche sind, abgesehen von den palliativen von den Pat. selbst vorgenommenen chirurgischen Maßnahmen wegen der relativ großen Entfernung der meist im Dithmarschen und Kreis Steinburg ansässigen Familien von Kiel nicht angestellt worden. Es läßt sich jedoch wegen der geradezu spezifischen Wirkung der Röntgenstrahlen auf ähnliche Keratosen mit an Gewißheit grenzender Wahrscheinlichkeit voraussagen, daß die Röntgenbehandlung auch hier an erster Stelle ein dankbares Feld finden wird.

---

[1]) dissipare streuen, ausbreiten, zerstreuen, zersprengen, wird als medizinischer terminus technicus von Celsus und Scribonianus für die Bezeichnung der Verteilung und Zerteilung des Krankheitsstoffes angewandt.

Literatur.

1. Balzer et Boyé. Kératodermie palmaire avec porokératose. Bull. de la Soc. fr. de derm. 1909. p. 9.

2. Balzer et Germain. Kératodermie avec porokératose en godets épidermiques localisés a l'ostium sudoripare et disseminés à la paume des mains. Ann. de derm. et syph. 1905. p. 633.

3. Bergh. Fall von Keratoma palmare et plantare hereditarium. Monatsh. f. prakt. Derm. XXXIV. 1902. Nr. 1.

4. Besnier. Keratodermia symmetrica erythematosa. Int. Atlas seltener Hautkrankheiten. H. 2.

5. Beurmann et Gougerot. Porokératose papillomateuse palmaire et plantaire. Ann. de derm. et de syph. 1905. p. 629.

6. Buschke und Fischer. Keratodermia maculosa disseminata symmetrica palmaris et plantaris. Ikonographia dermatologica. Fasc. V.

7. Darier. Psorospermose folliculaire végétante. Int. Atlas seltener Hautkrankheiten. H. 8.

8. Dubreuilh. Des hyperkératoses circonscrites. Ann. de derm. et de syph. 1896. p. 1158.

9. Dubreuilh. Kératodermie symmétrique héréditaire. La Pratique Dermatologique. T. II. p. 929.

10. Dubreuilh. Kératodermie arsenicale. La pratique dermatologique. T. II. p. 939.

11. Emery, Gastou et Nicolau. Cas de verrues familiales héréditaires avec dyskératoses systématisées disséminées et à répétitions (type psorospermose folliculaire végétante). Ann. de dermat. et de syphil. 1902. p. 1014.

12. Geyer. Über die chron. Hautveränderungen beim Arsenizismus. Arch. f. Derm. u. Syph. XLIII. 1898. p. 221.

13. Hallopeau. Sur une hyperkératose palmaire et plantaire localisée aux orifices sudoripares et sur la rôle des orifices glandulaires dans les néoformations épidermiques. Ann. de Derm. et de Syph. 1895. p. 480.

14. Hallopeau et Claisse. Sur un cas de kératodermie palmaire et plantaire occupant les orifices sudoripares. Ann. de derm. et de syph. 1891. p. 221.

15. Hahn. Über das Keratoma palmare et plantare hereditarium mit besonderer Berücksichtigung der Vererbungsfrage. Dermatologische Zeitschrift E. H. Juli 1911.

16. Hovorka. Über einen bisher unbekannten Lepraherd in Dalmatien. Arch. für Derm. u. Syph. XXXIV. 1896.

17. Hovorka und Ehlers. Mal. de Meleda. Archiv für Dermat. und Syph. XL. 1897.

18. Jarisch. Die Hautkrankheiten. 2. Aufl. Alfred Hölder. Wien und Leipzig 1908.

19. Löblowitz. Über Keratoma hereditarium. Prag. med. Wochenschrift. 1898. Nr. 18.

20. Levin. Clari syphilitici. Archiv f. D. u. S. XXV. p. 3.

21. Mantoux. Porokératose papillomateuse palmaire et plantaire. Ann. de derm. et de syph. 1903. p. 15.

22. Mibelli. Forme non commune de kératodermie, porokeratosis. Intern. Atlas seltener Hautkrankheiten. H. 9.

23. Neumann. Über Keratoma hereditarium. Archiv für Dermat. und Syph. XLII. 1898.

24. Odstrčil. Über den Verlauf und die histologischen Untersuchungen der luetischen Hyperkeratosen bei Behandlung mit Salvarsan. Archiv f. Dermat. u. Syphilis. CIX. 1911.



25. Pontoppidan. Sitzung der dän. dermatologischen Gesellsch. Dermat. Zeitschr. XL. p. 260.

26. Radaeli. Ref. Monatsheft für pr. Derm. 1910. p. 414.

27. Riehl. Ref. Arch. für Derm. und Syph. Bd. CV. p. 567.

28. Samberger. Zur Pathologie der Hyperkeratosen. Archiv für Derm. und Syph. 1905. LXXVII. p. 173.

29. Thost. Über erbliche Ichthyosis palmaris et plantaris cornea. Ing. Diss. Heidelberg. 1880.

30. Unna. Über das Keratoma palmare et plantare hereditarium. Vierteljahresschrift für Derm. und Syph. 1883. p. 231.

31. Vörner. Zur Kenntnis des Keratoma palmare et plant. Arch. für Derm. und Syph. LVI. 1901.

32. Vörner. Weitere Beobachtungen über Keratoma palmare et plantare hereditarium. Archiv für Derm. und Syph. LXXXVIII. 1907.

33. Vörner. Helodermia simplex et anularis. Archiv für Dermat. und Syph. CIX. H. 1—2.

Erklärung der Abbildung auf Taf. IV u. V.

Die Abbildungen 1, 2 und 3 stammen von den Fällen 1, 2 und 3. In Fig. 5 bedeutet *a*: Falte des Präparats, *b*: Schweißdrüsenkanal, *c*: geschwollene Zellen um die Schweißdrüsenausführungsgänge. Die Anfertigung der Mikrophotographien nach mit Hämatoxylin-Eosin gefärbten Schnitten (Vergrößerung 1 : 15 und 1 : 200) verdanke ich der Liebenswürdigkeit des Herrn Privatdozenten Dr. Reiner Müller, 1. Assistenten am Hygienischen Institute, dem ich dafür auch an dieser Stelle meinen besten Dank ausspreche.



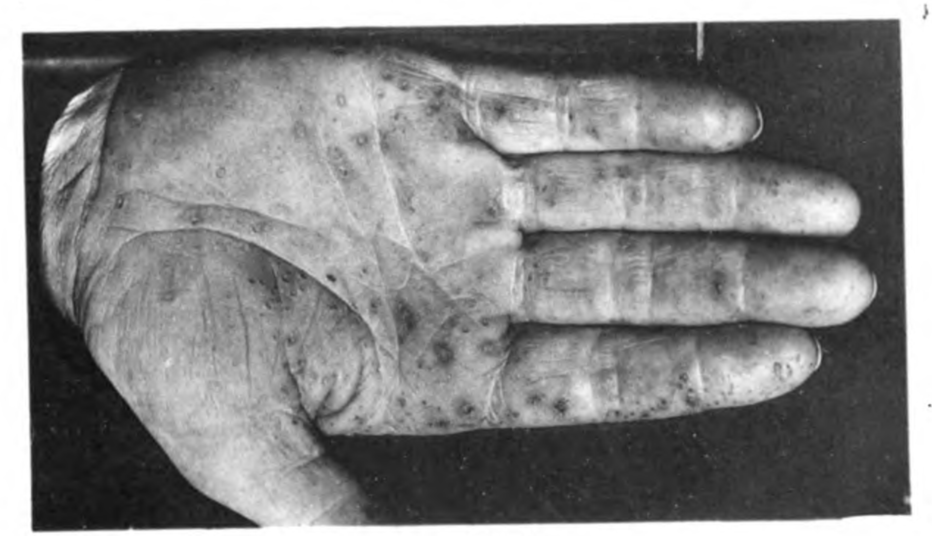


Fig. 1



Fig. 2



Fig. 3

Brauer: Hereditæres Keratom.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

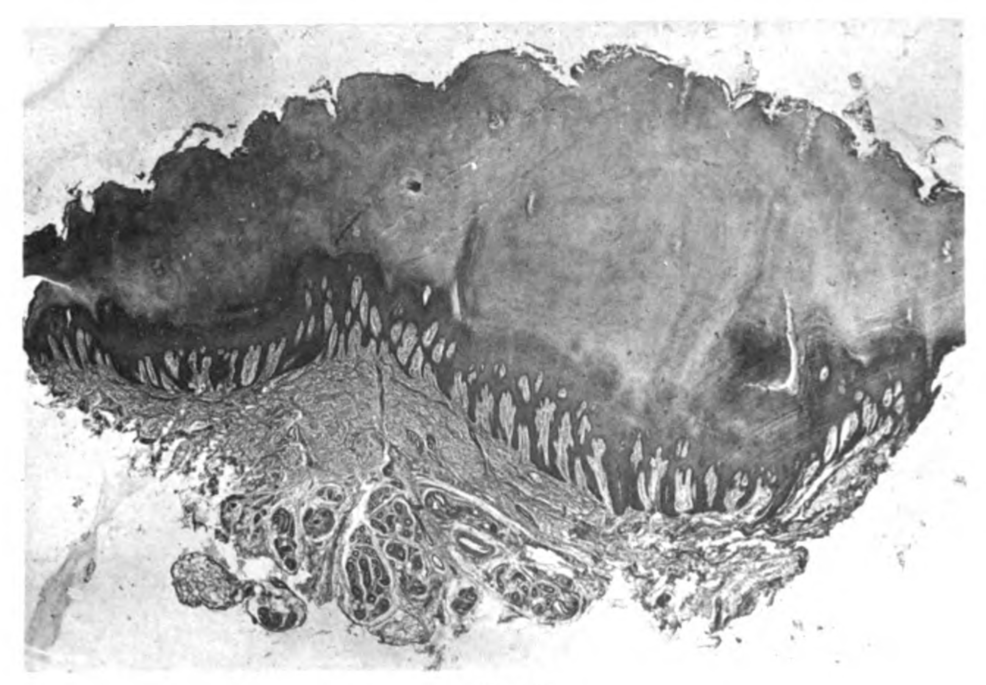


Fig. 4

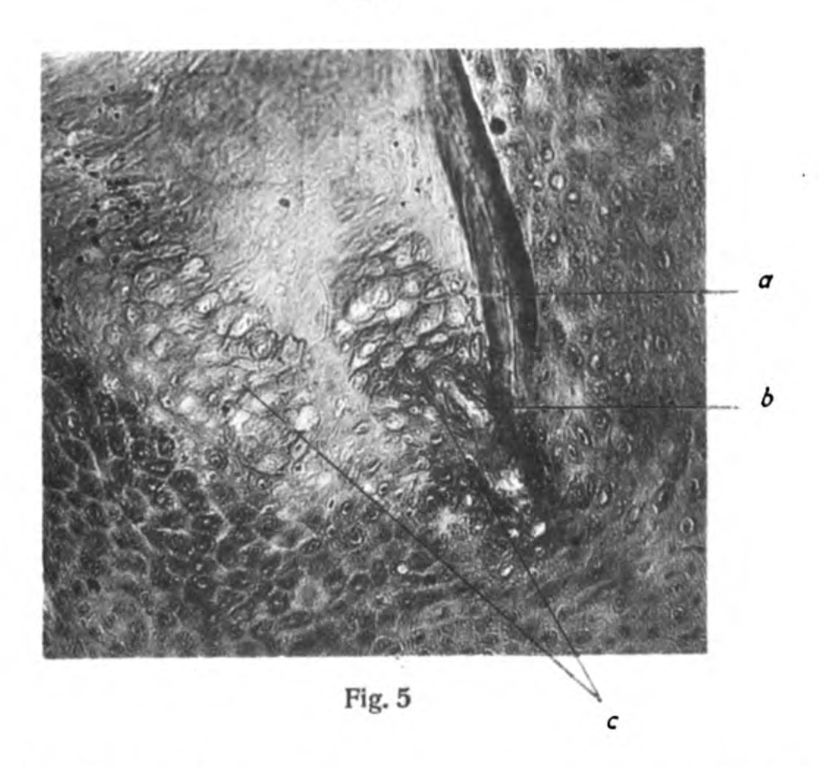


Fig. 5

Brauer: Hereditæres Keratom.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Systematisierter ichthyosiformer Naevus.

Von

Prof. Dr. **Ludwig Waelsch**, Prag.

Der neunjährige Knabe, der die zu beschreibende Hautaffektion im Gesichte darbot, suchte das Prager jüdische allgemeine Krankenhaus wegen einer seit vielen Jahren bestehenden Tuberkulose des rechten Kniegelenkes auf, die vor ungefähr 2 Jahren zu einer Ankylose dieses Gelenkes geführt hatte, wodurch er ein „Bodenkriecher" geworden war. Die Hautaffektion, welche seit der Geburt im gleichen Ausmaße besteht und welche sonst in der Familie des Knaben nicht beobachtet wurde (er ist das einzige Kind), bot also eigentlich einen Nebenbefund dar.

Der Naevus ist auf die linke Kopf- und Gesichtshälfte beschränkt, bis auf einen später zu beschreibenden Herd, der in der Mittellinie des Halses knapp über dem Jugulum gelegen ist.

Die linke behaarte Kopfseite ist eingenommen von einem zusammenhängenden Herd, der vom Wirbel bis an die Stirnhaargrenze reicht und sich von dort aus in einem zungenförmigen Fortsatz über die Stirn bis zur Mitte der linken Augenbraue fortsetzt. Der Herd begrenzt sich median genau in der Mittellinie und bildet an der Stirnhaargrenze eine nach links einspringende Zacke, wodurch der vorerwähnte zungenförmige Lappen eine schmälere Basis bekommt. Nach außen reicht der Herd bis in die Gegend des Tuber parietale und läßt deutlich zwei Teile erkennen, die, mit einander in innigem Zusammenhang, durch eine Furche von einander getrennt sind. Am äußeren Ende dieser Furche bildet der Herd wieder eine einspringende Zacke und es setzt sich dann sein Rand in schwach nach außen konvexem Kontur fort.

Die Breite des Herdes beträgt 6—7 *cm*. Er hat eine schmutzig gelbbraune Farbe, die im Bereiche des zungenförmigen Lappens braunschwarz ist. In seinem Bereiche fehlen die Haare vollständig, in seiner Nachbarschaft, besonders in der des äußeren Randes, stehen sie auffallend schütter. Seine Oberfläche ist von festhaftenden Hornmassen bedeckt, straßenpflasterartig, stellenweise stärker gefurcht. Der zungenförmige Lappen läßt besonders tiefe, radiärgestellte Furchen erkennen, wodurch eine Art sektorenförmiger Teilung zustande kommt. Die vorerwähnten Hornmassen lassen sich am behaarten Kopf abkratzen und unter ihnen tritt eine feinwarzige Oberfläche zutage. Am zungenförmigen Lappen sind sie in fester Verbindung. Dieser letztere erhebt sich stärker über das Niveau und beim Emporheben einer Falte tritt seine vielfach zerklüftete Oberfläche deutlich in Erscheinung.

In der linken Augenbraue verläuft, ihrer Kontur entsprechend, ein schmaler streifenförmiger Herd, der sich aus mäßig pigmentierten warzigen Effloreszenzen zusammensetzt und durch distinkter stehende Gebilde mit glatter Oberfläche von geringer Pigmentation, die stellenweise das Kolorit der normalen Haut besitzen, mit dem zungenförmigen Herd in Verbindung steht.

Von diesem Augenbrauenstreifen gehen drei linear angeordnete Herde aus u. zw. vom Übergang des mittleren in das innere Drittel der Augenbraue ein linearer Herd, der sich aus perlschnurartig aneinander gereihten, weißen, stecknadelkopfgroßen Knötchen zusammensetzt, bis zum oberen Lidrand reicht und 5 *mm* nach außen vom inneren Augenwinkel endet. Ein zweiter ebensolcher Streifen geht vom medianen Ende der Augenbraue ungefähr 1 *cm* nach abwärts. Ein dritter geht von hier aus längs des linken Randes des Nasenrückens bis fast an die Nasenspitze, biegt dann in zickzackförmigem Kontur auf den linken Nasenflügel ab und endet daselbst in einem Herd von kleinsten flachen Knötchen, die ebenso wie der zickzackförmige Streifen eigentlich erst beim Anspannen der Haut deutlicher sichtbar werden. Der Nasenstreifen besteht aus stecknadelkopf- bis linsengroßen, blaßgelblichen Knötchen, von welchen die größeren in der Mitte eine kleinste Delle erkennen lassen. Beim Anspannen der Haut sieht man, daß diese Knötchen aus kleinsten stecknadelkopfgroßen Herden sich zusammensetzen, die in ihrem Bau an Milien erinnern. (Naevus sebaceus.)

Vom äußeren Augenwinkel, unter welchem ein kleiner Herd tiefbraunpigmentierter warziger Gebilde zu sehen ist, zieht ein Streifen in bogenförmigem, mit seiner Konvexität nach außen gerichtetem Kontur gegen den linken Mundwinkel. Von hier aus geht ein Streifen ungefähr gegen die Mitte des Unterkiefers und vereinigt sich daselbst mit einem breiten, stark erhabenen, ungefähr daumenstarken Band, das am Rand der Unterlippe genau in der Mittellinie beginnend, bogenförmig nach außen umbiegt und längs des Unterkieferrandes, auf die Gegend des letzteren aber weiter hinaufreichend, nach rückwärts zieht und vor dem Unterkieferwinkel endet. Von der Vereinigungsstelle dieser beiden

Streifen zieht ein dritter, der eigentlich die Verlängerung des zweiten darstellt und nur gegen ihn etwas verschoben ist, ebenfalls gegen den Unterkieferwinkel.



Die obersten Teile des bogenförmigen Herdes an der Wange setzen sich aus blaßrosa oder nur wenig pigmentierten, flachen, glatten oder warzigen Gebilden zusammen, die stellenweise locker zu dem Streifen aneinander gereiht sind oder sich zu kleinen Häufchen vereinigen. Die Herde am Kinn und in der Unterkiefergegend sind hoch, bis daumendick, erheben sich stark über das Niveau, sind vielfach zerklüftet und gefurcht, von dünnen festhaftenden Hornmassen bedeckt, tiefbraunschwarz. An der linken Oberlippenhaut findet sich noch ein schmaler Streifen förmlich nach Art eines aufgezwirbelten Schnurrbartes. Er verläuft nahe dem Lippenrand und setzt sich aus braunpigmentierten schwarzen, zerklüfteten Gebilden zusammen.

Die linke Hälfte des Unterlippenrotes zeigt eine vielfach höckerige Oberfläche durch einen über das Niveau erhabenen, gelbrötlichen Herd, der infolge seiner Zusammensetzung aus kleinen warzigen Gebilden der Unterlippe daselbst blumenkohlartige Oberfläche verleiht. Von hier aus setzt er sich über die Schleimhaut der Unterlippe, die Medianlinie nicht überschreitend, bis zur Umschlagsstelle auf die Schleimhaut des Unterkiefers fort, geht bis zum linken Mundwinkel und bildet daselbst einen kleinen Herd rosarot gefärbter Wärzchen. An der Schleimhaut der linken Wange findet sich ein weiterer Herd, der sich nach abwärts in der Zahn-

schlußlinie begrenzt und bis zur Umschlagsstelle der Schleimhaut an den Oberkiefer hinaufreicht. Die dicht beieinanderstehenden Wärzchen verleihen der Schleimhaut ein feinhöckeriges Aussehen. Dieser Herd steht durch einen schmalen Fortsatz, der sich aus linear angeordneten kleinen Knötchen zusammensetzt mit dem Herd am Mundwinkel zusammen. Nach rückwärts setzt er sich über die Schleimhaut des Kiefergelenkes fort auf den weichen Gaumen, begreift auch die linke Fläche des Zäpfchens und begrenzt sich genau in der Medianlinie. Der harte Gaumen ist vollkommen frei.

Der Herd über dem Jugulum ist ungefähr silberguldengroß, tie braunschwarz und hat grob papilläre, von festhaftenden Hornmassen bedeckte Oberfläche.

Der Knabe zeigt auch eine Zahnanomalie. Im linken Oberkiefer fehlen die Backenzähne, im linken Unterkiefer der Eckzahn und die Backenzähne. Das Röntgenbild ergibt, daß die fehlenden Zähne zwar vorhanden, aber nicht durchgebrochen sind. Am linken Auge subkonjunktivales Lipodermoid.

Histologischer Befund.

Der papilläre, tief braunpigmentierte Herd über dem Jugulum wurde exzidiert und nach Formolfixierung untersucht.

Das histologische Bild ist entsprechend dem klinischen Befund charakterisiert durch starke Hyperkeratose und exzessives Papillenwachstum, mit dem starke Epithelproliferation Hand in Hand geht. Es finden sich, wenn man vom Rande gegen das Zentrum vorschreitet, alle Übergänge von eben beginnender Epithel- und Papillarwucherung bis zu den höchsten Graden, wodurch dann zottenartige oder fingerförmige, auch manchmal verzweigte Fortsätze entstehen, überall bedeckt von schön ausgebildetem, in seiner basalen Zylinderschicht sehr stark pigmentiertem Epithel mit gut entwickeltem Stratum granulosum und hochgeschichteten kernlosen Hornmassen. Auch an den stärkst gewucherten Teilen geht die Epithelwucherung nicht wesentlich in die Tiefe und überschreitet nirgends eine durch die Spitzen der Retezapfen der normalen Haut gelegte Horizontale. Die vorerwähnten Verästelungen der papillären Wucherungen kommen augenscheinlich — es läßt sich dies nach den sichtbaren Übergängen von eben beginnender Proliferation bis zur Entwicklung ausgebildeter Sprossen — durch

Wucherung des sie bedeckenden Epithels zustande. Selbstverständlich spielen dabei auch Wachstumsvorgänge des Bindegewebes eine Rolle, wenn diese auch hier — im Gegensatz zur Entstehung der großen papillären Wucherungen — von sekundärer Bedeutung zu sein scheinen.

Das Epithel zeigt nun manchmal an seiner Basalschicht Besonderheiten. Man begegnet nämlich Veränderungen der Zellen dieser Schichte, die ich als Ausdruck des Widerspieles der gegeneinander wirkenden Kräfte — Bindegewebs- und Epithelwucherung — ansprechen möchte. Der Epithelzapfen besteht dann in seinem dem Bindegewebe benachbarten Teil aus runden, durch interzelluläres Ödem etwas auseinandergedrängten Zellen, zwischen welche sich von der Epithel-Bindegewebsgrenze her feine Bindegewebsfasern hineindrängen.

Bei van Giesonfärbung liegen dann diese Zellen förmlich in einer roten Zwischensubstanz und es lassen sich im benachbarten Bindegewebe selbst isolierte Epithelzellen mit bläschenförmigem Kern nachweisen. Ob es dann hier zu einer Desmoplasie im Sinne Kromeyers kommt, kann ich nach meinen Präparaten nicht entscheiden.

An anderen Stellen sieht man am Deckepithel der papillären Gebilde den Beginn förmlicher Abschnürungen in Form kleiner Ballen, die aber noch mit dem Mutterepithel zusammenhängen. Auch hier begegnet man allenthalben zwischen den Zellen Bindegewebsfasern, besonders dort, wo an den Randteilen des Ballens die Zellen strahlig auseinanderweichen. An anderen Stellen wiederum sind die basalen Zellschichten zellreicher, dicht aneinander gedrängt, ihre Kerne kleiner, dunkel gefärbt. Man hat den Eindruck, daß eine intendierte Zellwucherung durch Widerstand des Bindegewebes aufgehalten, zu einer Zellvermehrung innerhalb des vorhandenen Raumes des Retezapfens geführt hat, ohne wesentlich über diesen hinausgehen zu können. Dementsprechend sind dann die Zellen manchmal abgeplattet, ihre Kerne länglich, schräg oder quergestellt. An anderen Stellen lösen sich die basalen Zellen aus ihrem Palisadenverband und greifen finger- oder strahlenförmig in das Bindegewebe.



Auffallend ist der Reichtum an erweiterten Blutgefäßen im Korium, die sich bis in die Spitzen der verlängerten und verzweigten Papillen verfolgen lassen. Sie sind oft umgeben von einer schwächeren oder stärkeren entzündlichen Infiltration von mononukleären Leukozyten, die stellenweise so stark werden kann, daß sie die Fasern des benachbarten Bindegewebes netzartig auseinander drängt, und dessen elastische Fasern zerstört.

Aus diesem histologischen Befunde möchte ich zwei Punkte hervorheben u. zw. die Epithelwucherung und die entzündlichen Veränderungen.

Die erstere weist darauf hin, daß wir es hier nicht mit einem vollkommen abgeschlossenen Prozeß zu tun haben, sondern daß sich innerhalb des Naevus, auch innerhalb der papillären Wucherungen, rege epitheliale Proliferationsvorgänge abspielen, die sich nicht nur kennzeichnen durch die gesteigerte Verhornung, sondern auch durch die Wucherungen gegen das Korium zu. Gerade diese letzteren erinnern, wie oben beschrieben, stellenweise an die Wachstumsvorgänge im weichen Naevus. Es sei hier hervorgehoben, daß sich aber nirgends Bilder fanden, die berechtigen würden, den untersuchten Naevus als weichen Naevus anzusprechen.

Was die entzündlichen Veränderungen betrifft, so teile ich bezüglich deren Deutung den Standpunkt Jadassohns, daß „ein gewisser, gleichsam latenter Entzündungszustand bei diesen Naevis immer vorhanden ist, und daß darum die geringsten Reize genügen, an diesen Stellen eine manifeste Entzündung zu setzen". Der Druck des Hemdknopfes über dem Jugulum mag in meinem Falle für das Bestehen der entzündlichen Veränderungen eine zureichende Erklärung abgeben. Keinesfalls bin ich aber auf Grund der ganzen Entstehung dieser Naevi und auf Grund meiner histologischen Befunde in der Lage, die Anschauungen Hodaras zu teilen, der meint, „daß die ersten Veränderungen des Naevus linearis sich an den Gefäßen der Kutis abwickeln, wozu sonstige Entzündungserscheinungen kommen, daß aber die Veränderungen in der Epidermis, die Hyperplasie der Stachelschicht und der Hornschicht

erst später hinzutreten, daß also die Entzündungserscheinungen in der Kutis das Primäre, die Warzenbildung das Sekundäre ist".

Nach diesem klinischen und histologischen Befund handelt es sich also um einen Fall von systematisierten ichthyosiformen Naevus, der durch folgende Momente bemerkenswert ist:

1. Durch die strenge Halbseitigkeit der Affektion bzw. die Lokalisation des Herdes über dem Jugulum genau in der Mittellinie.

2. Dadurch, daß die linearen Streifen im großen und ganzen den Grenzlinien der Trigeminusäste untereinander und gegen die Zervikalnerven entsprechen.

3. Durch die Kombinationen von Gewebsnaevus im Sinne Jadassohns mit Organnaevus (Naevus sebaceus).

4. Durch die Lokalisation an der Lippen- und Wangenschleimhaut, die ebenfalls streng halbseitig das Trigeminusgebiet begreift. (Analogie mit dem Falle Churchs, der bei einem systematisierten Naevus des Gesichtes und Halses eine gleichartige Affektion an der Wangen- und Velumschleimhaut sah.)

5. Dadurch, daß sich gleichzeitig auf derselben Seite ein subkonjunktivales Lipodermoid vorfand (Fall von Boegel) und Hemmung der Zahnentwicklung bestand, also ein Nebeneinander von ektodermalen Exzeß- und Hemmungsbildungen.

Auf Punkt 2 möchte ich etwas genauer eingehen. Bekanntlich sind verschiedene Theorien zur Erklärung des eigenartigen Verlaufes dieser linearen Naevi aufgestellt worden.

Ich glaube nun mit Jadassohn und Gassmann, daß wir nicht berechtigt sind, alle Entwicklungsstörungen der Haut, welche in das Gebiet der Naevi lineares gehören, auf ein einziges Prinzip zurückzuführen und ein Schema aufzustellen, in welches alle systematisierten Naevi hineinpassen müssen, bzw. hineingepreßt werden. Ebenso wie alle Bestandteile der Haut für sich allein genommen an der Bildung derartiger Naevi teilnehmen können (Epithel mit seinen Anhangsgebilden, Bindegewebe, Blut- und Lymphgefäße), also in jedem Falle uns unbekannte Ursachen vorhanden sind, welche bald das eine, bald das andere Gewebe in den Vordergrund treten und durch den „Gewebsüberschuß über das Normale" (Jadassohn) die



„zirkumskripte Mißbildung des Naevus entstehen lassen, ebenso sind es auch sicher Entwicklungsstörungen verschiedener Natur, welche die Streifenform des Naevus und seinen eigenartigen Verlauf bedingen.

Andererseits ist man, wie Gassmann richtig sagt: „. . durchaus nicht genötigt, die Bedeutung irgend eines bekannten Liniensystems der Hautdecke für die Systematisierung der Naevi lediglich aus dem Grunde zu verneinen, weil nicht alle Naevuslinien in dasselbe hineinpassen." Es lassen sich eben nicht alle Fälle durch eine Theorie erklären, mag sie nun die Verbreitungsgebiete dieser Naevi in die Voigtschen Grenzlinien verlegen (Phillipson, Hallopeau) oder sie in den Verschlußlinien der Metameren entstehen lassen (Pečírka, Blaschko), oder sie in Beziehung bringen zu den Haarströmen (Jadassohn, Gassmann), zur Verteilung der Blutgefäße (Meissner, Kopp, Manchot) oder der Lymphgefäße (Heller) in der Haut.

Im vorliegenden Falle ist wohl die Einhaltung der Grenzen der Trigeminusgebiete sehr auffallend und es ist daher auch verlockend, eine Beziehung zwischen den Voigtschen Grenzlinien und der Ausbreitung dieses Naevus anzunehmen. Nebenbei gesagt, würde es sich wohl empfehlen, statt von Voigtschen Grenzlinien von Grenzstreifen zu sprechen, da nach den präparatorischen Untersuchungen von Frohse und von Zander sich die Grenzen der Trigeminusgebiete in individuell variierender Breite überlagern und so Streifen entstehen, welche von den Ästen der benachbarten Territorien gleichzeitig innerviert werden. (Dasselbe gilt auch für die Verbreitungsgebiete der übrigen Hautnerven, und sicher auch für die der Blut- und Lymphgefäße.)

Es mag nun sein, daß vielleicht einem strengen Kritiker der eine oder andere Streifen nicht ganz mit der entsprechenden Grenzlinie übereinzustimmen scheint. Demgegenüber sei darauf verwiesen, daß nach Frohse und nach Zander die Grenzlinien der Trigeminusäste großen individuellen Schwankungen unterliegen u. zw. nicht nur bei verschiedenen Individuen, sondern auch bei einem und demselben auf beiden Körperseiten. Es ist ja nicht unmöglich, daß gerade bei diesem



Knaben die Naevusstreifen vollkommen mit den Grenzstreifen übereinstimmen.

Weiters könnte dagegen eingewendet werden die Flächenform des Naevusherdes zunächst der Mittellinie des behaarten Kopfes, ferner die flächenhafte Ausbreitung am linken Velum (denn diese Herde gehen weit über den Grenzstreifen hinaus) und endlich der Herd am Halse über dem Jugulum. An diesen Stellen fallen aber die Voigtschen Grenzstreifen in die Mittellinie. Vielleicht sind gerade hier, wo Nervengebiete der beiden Körperhälften aneinanderstoßen, besonders günstige Bedingungen für Entwicklungsstörungen in der ersten Embryonalperiode gegeben, die, einmal angebahnt, dann Herde entstehen lassen, die sich mit dem Flächenwachstum der Haut auch flächenhaft vergrößern.

Und nun noch einige Worte zur Nomenklatur. Ich glaube, es ist am einfachsten und daher am besten, diese Naevi als systematisierte Naevi zu bezeichnen, wie dies Besnier, Hallopeau, Jadassohn tun.

Da diese Naevi manchmal beiderseitig sind, genügt die Bezeichnung „Naevus unius lateris" nicht; da es sich nicht immer um streifenförmige Naevi handelt, können wir sie auch nicht „streifenförmig" nennen, wenn auch Blaschko hervorhebt, daß in vielen Fällen das Streifenförmige doch immer das im Krankheitsbild ausschlaggebende sei. Ich kann mich auch nicht mit den komplizierten und dadurch etwas schwerfälligen Bezeichnungen Gassmanns befreunden, der auf Grund des klinischen Befundes einen Unterschied macht zwischen jenen Naevis, bei welchen nach Ablösung der Hornmassen eine ebene Hautfläche zutage tritt und jenen, bei welchen darnach papillomatöse Erhabenheiten hervortreten (Naevus keratoticus hystriciformis systematisatus" bzw. „Naevus keratoticus papillaris hystriciformis systematisatus"). Gassmann sagt diesbezüglich: „man könnte einwenden, daß der Unterschied gegenüber der makroskopisch nicht sichtbaren papillaren Hypertrophie des ersten Typus kein prinzipieller sei und nicht genüge, diesen zweiten Typus davon zu trennen. Dem gegenüber möchte ich bemerken, daß vorläufig die Unterscheidung nach klinischen Differenzen zur Charakterisierung und Sicherung der so ver-



schiedenartigen Naevi von großem Werte ist, besonders solange so spärliche histologische Untersuchungen vorliegen." Dazu möchte ich wiederum sagen, daß es sich hier in vielen Fällen wohl nur um graduelle Unterschiede eines und desselben pathologischen Vorganges handelt, die man auch bei einem und demselben Falle, ja auch in demselben Naevusstreifen beobachten kann, wozu noch die Möglichkeit der Kombination von Gewebs- und Organnaevus kommt.

Ich glaube daher, daß es am besten ist, diese Naevi mit dem nichts weiter präjudizierenden Namen „Naevus systematisatus" zu bezeichnen, der nur ausdrücken soll, daß diesen Naevis ein bestimmtes System zugrunde liegt. Da diese Naevi gewisse Beziehungen zur Ichthyose besitzen, bei der wir auch alle Übergänge von einfacher Hyperkeratose bis zu extremer Papillarhypertrophie begegnen, so kann man durch das Beiwort „Ichthyosiformis" auch diese eigenartige Beziehung zum Ausdrucke bringen.

Literatur.

Ausführliche und zusammenfassende Literaturangaben finden sich bei:

Jadassohn, J. Zur Kenntnis der systematisierten Naevi. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. XXXIII. 1895.

Blaschko, A. Die Nervenverteilung in der Haut in ihrer Beziehung zu den Erkrankungen der Haut. Beilage zu den Verhandlungen des VII. Kongresses der deutschen dermatol. Gesellschaft. 1901. (Braumüller.)

Gassmann. Histologische und klinische Untersuchungen über Ichthyosis und ichthyosiähnliche Krankheiten. Ergänzungsheft zum Archiv für Dermatologie und Syphilis. 1904.

Frohse, J. Die oberflächlichen Nerven des Kopfes. 1895. Fischer.

Hodara, M. Histologischer Befund zweier Fälle von Naevus linearis verrucosus generalisatus s. Naevus systematisatus. Monatshefte für prakt. Dermatologie. Bd. LII. 1911.

Zander, B. Beiträge zur Kenntnis der Hautnerven des Kopfes. Anatomische Hefte. Bd. IX. 1897.



Aus der Universitätspoliklinik für Hautkrankheiten zu Halle a. S.
(Direktor: Prof. Dr. C. Grouven.)

Die Kultur der Spirochaete pallida und ihre experimentelle Verwertung.

Von

Dr. H. Sowade,
I. Assistent der Königl. Universitätspoliklinik für Hautkrankheiten zu Halle a. S.

(Hiezu Taf. VI u. VII.)

Schon bald nach Entdeckung der Syphilisspirochaete durch Fritz Schaudinn im März 1905 begannen von verschiedenster Seite Versuche, den Erreger außerhalb des Organismus künstlich zu züchten. Als erstem gelang es Levaditi, in Kollodiumsäckchen, die mit auf 60° erhitztem Menschenserum erfüllt, mit spirochaetenhaltigem Material beimpft und alsdann in die Peritonealhöhle von Affen gebracht waren, eine Vermehrung von Spirochaeten des Pallida-Typs neben bakteriellen Verunreinigungen nachzuweisen. Auch Schereschewsky hatte bei der Nachprüfung dieser Methode Erfolge, desgleichen bei Verwendung von Schilfsäckchen an Stelle von Kollodiumsäckchen. Die Züchtung des Erregers in vitro schien jedoch eine Zeitlang unmöglich, bis es schließlich Schereschewsky gelang, eine erste Kulturgeneration der Pallida auf Aszites zu gewinnen. Zuverlässigere Resultate erhielt er mit erstarrtem Pferdeserum, wobei eine Weiterimpfung der gewachsenen Spirochaeten von Röhrchen zu Röhrchen gelang. Mühlens, Arnheim, Levaditi und Stanesko u. a. konnten Schereschewskys Beobachtungen bestätigen. Seine experimentellen Ergebnisse schilderte Schereschewsky wie folgt:



„Die Züchtung der Spirochaeta pallida gelingt bei 37° in 3 bis 5 Tagen auf Pferdeserum, welches bei 60° bis zur gallertartigen Konsistenz gebracht wird und durch etwa dreitägiges Stehen im Thermostaten bei 37° einer teilweisen Autolyse unterworfen wird. Das Anlegen der Ausgangskultur geschieht am besten durch Versenken eines syphilitischen Papel- oder Kondylomfragments in ein mit Kork verschlossenes Zentrifugenglas, welches bis zu $^2/_3$ mit dem besagten Medium aufgefüllt wird."

Von dieser Methode sind im wesentlichen bis zum heutigen Tage alle Experimentatoren, die sich mit der Spirochaetenzüchtung befaßt haben, ausgegangen. Das Ergebnis dieser Methode ist aber zunächst nur die Gewinnung einer Mischkultur, d. h. die Gewinnung von Spirochaetenwachstum in Begleitung von Keimen verschiedenster und wechselnder Art je nach dem Gehalt an Verunreinigungen im Ausgangsmaterial. Das Endziel muß natürlich die Reinkultur der Pallida sein. Eine Reinzüchtung des Syphiliserregers ist bisher nur Mühlens, Noguchi, Marinestabsarzt Hoffmann und mir selbst gelungen. Mühlens und Hoffmann arbeiteten nach der gleichen Methode. Noguchis Verfahren weicht wesentlich davon ab und auch meine eigene Methode unterscheidet sich wiederum erheblich von denen der anderen Autoren. Schon aus dieser Tatsache geht hervor, daß es verschiedene Möglichkeiten gibt, die Pallida rein zu züchten. Das Verfahren ist jedoch nach jeder Methode schwierig, erfordert Übung und Geduld, reichliche Enttäuschungen bleiben nicht aus.

Meine ersten Versuche begann ich vor etwa $2^1/_2$ Jahren in der damals Herrn Geheimrat Doutrelepont unterstellten Universitäts-Hautklinik in Bonn a. Rh. Der Hilfe und Anregungen meines hochverehrten Lehrers bei Beginn meiner Arbeit gedenke ich mit aufrichtiger Dankbarkeit.

A. Mischkulturen.

Zunächst kam es mir darauf an, die Angaben Schereschewskys über die Züchtungsmöglichkeit der Pallida in Pferdeserum nachzuprüfen.



Den Pferdeserum-Nährboden stellte ich mir in der Weise her, daß ich Pferdeblut beim Schlachten in sterilen hohen Meßzylindern auffangen ließ. In diesen Gefäßen blieb das Blut im Eisschrank stehen, bis sich der Blutkuchen absetzte und das obenstehende Serum in sterile Reagenzröhrchen bis ca. 8 *cm* Höhe abpipettiert werden konnte. An drei auf einander folgenden Tagen wurden die Nährröhrchen dem Wasserbade von 58° auf je 2 Stunden übergeben, am letzten Tage wurde die Temperatur des Wasserbades schließlich so weit erhöht, daß das Serum zur gallertigen Konsistenz erstarrte. Der Nährboden war während der fraktionierten Sterilisierung stets honiggelb und gut durchsichtig, bei Erhöhung der Temperatur über 58° trübte er sich jedoch regelmäßig; die Trübung war, wenn die gewünschte Festigkeit des Nährmediums erreicht war, nicht selten sogar so intensiv, daß jede Beobachtung der Wachstumsvorgänge unmöglich war. Der Entwicklung der Spirochaeten war jedoch nach meinen Erfahrungen auch ein intensiv trüber Nährboden nicht hinderlich. Nach Schereschewskys Vorschrift muß der bereitete Nährboden noch 3 Tage lang bei 37° einer „teilweisen Autolyse" unterworfen werden. Diese Vorschrift habe ich nie befolgt und habe trotzdem ausgezeichnete Wachstumsresultate erzielt.

Auf die geschilderte Weise einen sterilen Nährboden zu erhalten, ist fast unmöglich, wie ich mich oft überzeugen konnte. Die Nährbodenbereitung werde ich weiter unten noch eingehend besprechen müssen, ich möchte aber schon an dieser Stelle darauf hinweisen, daß das sterile Auffangen von Pferdeblut bei einer Schlachtung von vornherein unwahrscheinlich ist. Eine aseptisch ausgeführte Venenpunktion würde vielleicht die Möglichkeit bieten, doch dürfte dazu kaum eine regelmäßige Gelegenheit geboten werden.

Ausgangsmaterial: Im Laufe meiner Versuche habe ich die verschiedensten syphilitischen Produkte zu Kultivierungszwecken benutzt. Soweit ich Versuche lediglich zum Zwecke der Züchtung der Pallida gemacht habe und nicht zu diagnostischen Zwecken, bediente ich mich sicher spirochaetenhaltigen luetischen Substrats vom Menschen. Wenn möglich, prüfte ich das Ausgangsmaterial vorher auf Anwesenheit der Pallida, was



jedoch bei sicher luetischen und erfahrungsgemäß immer spirochaetenhaltigen Veränderungen wirklich überflüssig ist. Denn selbst wenn der Spirochaetennachweis im Dunkelfeld oder im gefärbten Ausstrich nicht gelang, namentlich bei voraufgegangener örtlicher Behandlung mit Jodoform, Sublimat oder dergl., konnten positive Kulturresultate erzielt werden. Ich bevorzugte breite Kondylome und Primäraffekte, falls ihr Sitz die Abtragung in toto oder eines Stückchens möglich machte. Die Oberfläche der gewählten Veränderungen reinigte ich mechanisch mit Kochsalzberieselungen in kräftigem Strahl und durch Abreiben mit Kochsalztupfern. Alsdann wurde z. B. ein Kondylom mit einem Scherenschlag abgetragen, in linsen- oder halblinsengroße Stücke zerlegt; die Stückchen wurden zwischen den Branchen eines Péans zertrümmert, und der immer noch als ganzes zusammenhängende Detritus mittels steriler Sonde in die Tiefe eines Nährbodens an der Glaswand hinabgestoßen. Das beimpfte Röhrchen verschloß ich mit Wattestopfen und Gummikappe und hielt es im Brutschrank bei 37°.

In den nächsten Tagen entwickelt sich um das Impfmaterial schmutziggraues Wachstum; entlang den Weg, den das Impfmaterial beim Hinabstoßen in den Nährboden genommen hat, setzt sich dieses Wachstum fort, meist tritt schon sehr bald eine Verflüssigung des Nährbodens im Impfkanal ein, die nicht selten nach 8 bis 10 Tagen zu einer Verflüssigung des gesamten starren Mediums bis auf einen mehr oder weniger großen festen Kern führt. Dem geöffneten Kulturröhrchen entströmt ein schwefelwasserstoffähnlicher widerlich fauliger Geruch. Untersucht man zu dieser Zeit einen Tropfen verflüssigten Nährbodens im Dunkelfeld, so findet man in der Regel zahlreiche Spirochaeten neben bakteriellen Beimengungen verschiedener Art.

In jedem Falle wird nun zunächst die Frage zu entscheiden sein: Sind die gewachsenen Spirochaeten wirklich pallidae? In erster Linie kommen als Kriterien die morphologischen Eigentümlichkeiten in Betracht. Die Entscheidung ist für den geübten Untersucher meist nicht so schwierig. Im Dunkelfeld ist die zarte, wenig lichtbrechende, mit regelmäßigen, steilen Windungen versehene Pallida, die in sich wellenförmige, außerdem peitschende



oder wie in Gelenken knickende Bewegungen macht, so wohl zu unterscheiden von der flach gewundenen dickeren Spirochaete refringens, daß nur selten Zweifel aufkommen, ob dieser oder jener Typ vorliegt.

Schereschewsky berichtet auf Grund seiner ersten Beobachtungen, daß bei Kultivierung von Spirochaeten aus menschlichem Luesmaterial in den ersten Generationen der Typus des Refringens prävaliert, um in weiteren Passagen nahezu gänzlich zu verschwinden und dem Typ der Pallida Platz zu machen. Auch Mühlens berichtet, daß er in der überwiegenden Zahl seiner Züchtungsversuche nach Schereschewskys Methode Spirochaeten vom Refringenstyp erhielt, und daß in den Fällen, in denen anfangs Pallida und Refringens neben einander wuchsen, meist die Refringens schließlich allein das Feld behauptete. Auch ich habe Kulturen gezüchtet, die von vornherein Spirochaeten zeigten, die der Refringens glichen und diese Formen auch bei der Weiterimpfung behielten; andererseits habe ich von der Ausgangskultur an — und zwar meist — nur Generationen vom Pallidatyp gewonnen. Übergänge von der einen in die andere Form scheinen mir ausgeschlossen, wahrscheinlich ist, woran auch Schereschewsky und Mühlens denken, daß bei solchen Beobachtungen die Refringens in weiteren Passagen zu Grunde geht und der ursprünglich spärlichen, jetzt mehr wachsenden Pallida das Feld räumt und umgekehrt.

Die Weiterimpfung einer Pallida-Mischkultur von Röhrchen zu Röhrchen, also das Anlegen weiterer Generationen, führte ich mit einer Rekordspritze mit 20 *cm* langer Kanüle aus. Aus beliebiger Stelle des Nährbodens entnahm ich mit der Spritze das Impfmaterial, führte die Kanüle auf den Grund eines frischen Nährröhrchens und beschickte es mit einem Tropfen des Spritzeninhalts. Man sieht auch im getrübten Serum den Stichkanal und beobachtet im Laufe der nächsten Tage ein schmutziggraues Wachstum in seinem Verlauf, das allmählich zunimmt, den Nährboden in der Regel verflüssigt und wiederum meist in 8 bis 10 Tagen bei Untersuchungen im Dunkelfeld massenhafte Spirochaeten zeigt.



Auf diese Weise können, wie schon Schereschewsky angab, beliebige Generationen gewonnen werden.

Mühlens berichtet, daß ihm nach der Schereschewskyschen Methode die Spirochaetenkultur „lange nicht in allen Fällen, selbst wenn im Ausgangsmaterial reichlich Spirochaeten vorhanden waren“, gelang. Von 76 verschiedenen Kulturversuchen mit menschlichem Material erhielt er nur 14 mal sichere kulturelle Spirochaetenvermehrung in vitro, und die gewonnenen Spirochaeten zeigten meistens den Refringenstyp.

Demgegenüber gelang mir die Mischkultur fast in der Regel. Die spärlichen Versager bei meinen Versuchen kommen zahlenmäßig kaum in Betracht. Diese Regelmäßigkeit im Erfolge hat mich dann auch veranlaßt, das Kulturverfahren direkt zum Spirochaetennachweis heranzuziehen und, wie ich weiter unten auseinandersetzen werde, mit sehr befriedigendem Ergebnis.

Am zweckmäßigsten geschieht die Fortzüchtung einer Spirochaeten-Mischkultur am 8. bis 10. bis 15. Tage. Zu diesen Terminen ausgeführt, ist das Angehen der kommenden Generation wohl zu erwarten. Über diesen Zeitpunkt hinaus wird der Erfolg fraglich, und je älter die Kultur ist, um so unsicherer ist das Resultat.

Die regelmäßige Untersuchung spirochaetenreicher Mischkulturen über einen Monate langen Zeitraum ergab folgendes: Bis zur 3. oder auch 4. Woche findet man in den Kulturen meist morphologisch unveränderte Exemplare mit lebhafter Eigenbewegung. Die Bewegung läßt jedoch mit dem zunehmenden Alter der Kultur nach, wird allmählich träger, um schließlich ganz aufzuhören. Diese Beobachtungen bewegen sich natürlich, wie alle bei dem Studium der Lebensfähigkeit künstlich gezüchteter Mikroorganismen in weiten Grenzen. Die Bewegung der Spirochaeten hört bisweilen sehr schnell auf, manchmal hält sie sich über Monate. So habe ich in einer zweiten Kulturgeneration noch nach $4^1/_2$ Monaten außerordentlich mobile zahlreiche Pallidae gefunden und konnte diese Kultur zu dieser Zeit sogar noch erfolgreich auf ein Kaninchen überimpfen. Warum in dem einen Falle schnelles „Absterben“ eintritt und in dem anderen eine lange Lebensdauer und lange Erhaltung



der „Virulenz" zu beobachten ist, wird bei Kulturen, die unter gleichen Bedingungen angelegt und gehalten werden, oft überhaupt nicht zu ergründen sein. Das Wiederauftreten von Eigenbewegungen einmal bewegungslos gewordener Spirochaeten konnte ich bei meinen zahlreichen Beobachtungen niemals finden.

Das Aussehen unbeweglich gewordener, also wohl abgestorbener Spirochaeten ist häufig im Dunkelfeld, soweit das Kaliber und die Regelmäßigkeit der steilen Windungen in Frage kommen, unverändert. Nicht selten beobachtet man jedoch in „abgestorbenen" Kulturen eine starke Quellung des Spirochaetenleibes und schließlich einen körnigen Zerfall.

Methoden der mikroskopischen Untersuchung der Kulturspirochaeten: Ein naturgetreues Bild eines Mikroorganismus kann nur die Betrachtung im lebenden Zustande geben. Schaudinn entdeckte bekanntlich die Spirochaete pallida im frischen Präparat. Sowohl die Untersuchung im hängenden Tropfen wie im frischen einfachen Deckglaspräparat bei gewöhnlicher Beleuchtung erfordert jedoch sehr große Übung und wird wohl kaum noch ausgeführt, seitdem man mittels der sogen. Dunkelfeldbeleuchtung eine vorzügliche und dabei einfach anzustellende Beobachtung des Lueserregers ermöglichen kann. Die Methode im Prinzip ist schon seit 1838 bekannt und von Rev. J. B. Reade als „Blackground Illumination" bezeichnet worden. Eine Beschreibung der verschiedenen jetzt gebräuchlichen Dunkelfeldapparate würde über den Rahmen dieser Arbeit hinausgehen. Im Dunkelfeld sieht der Untersucher die Spirochaete, wie sie tatsächlich ist, kann Form und Bewegungen eingehend studieren. Die Beschreibung der Kulturspirochaeten bei Dunkelfeldbeleuchtung erfolgt eingehender in dem Abschnitt: „Zur Morphologie der Kulturspirochaete".

Ich sehe grundsätzlich jedes Präparat aus einer Kultur zunächst im Dunkelfeld an. Das Umranden des Deckgläschens von Dunkelfeldpräparaten mit Paraffin oder Wachs unterlasse ich, wenn es mir lediglich darauf ankommt, den Inhalt einer Kultur zu prüfen. Will ich die soeben im Dunkelfeld betrachteten Spirochaeten gefärbt nachuntersuchen, so ziehe ich das Deckglas vom Objektträger ab und lasse die gewünschte Färbung folgen. Es ist nach meinen Erfahrungen gleichgültig, ob

Ausstrichpräparate in Alkohol, über 1%iger Osmiumsäure, über Formalin, schnell in der Flamme oder durch langes Trocknen an der Luft fixiert werden. Die Schnellfärbung nach Fornet-Schereschewsky wende ich an, wenn mir an einem schnell herzustellenden gefärbten Präparat gelegen ist; auch das Burrische Tuscheverfahren erfüllt diesen Zweck. Zur tinktoriellen Spirochaetendarstellung bediene ich mich im übrigen ausschließlich der Giemsafärbung (auf 1 *ccm* Aqu. dest. 1 Tropfen Giemsalösung). Bei frischen Ausstrichen aus menschlichem Material erzielt man mit dieser Färbemethode in 24 Stunden stets ein gutes Resultat. Öfter machte ich jedoch die Beobachtung, daß bei nachträglicher Färbung von Kulturspirochaeten, die ich im Dunkelfeld in großer Zahl gefunden hatte, das Resultat schlecht oder sogar völlig negativ war. In manchen Fällen gelang mir der Nachweis der gefärbten Lueserreger erst nach 3 bis 6 Tagen bei täglicher Erneuerung der Farblösung. Ich habe hierfür keine Erklärung finden können, glaubte anfangs, daß die schlechte Färbbarkeit eine Eigentümlichkeit der Kulturspirochaeten ist, mußte diese Vermutung jedoch wieder fallen lassen, als ich später bei meinen Reinkulturen immer das Optimum der Färbung nach spätestens 24 Stunden, und gut brauchbare Bilder schon nach wenigen Stunden fand. Mühlens schreibt sogar: „Die Kulturspirochaeten färben sich also besser und leichter nach Giemsa als die Pallida aus frischem luetischen Material."

Außer der von Schaudinn und Hoffmann ursprünglich benutzten und auch jetzt noch am besten bewährten „Giemsaschen Originalfärbung" sind von verschiedenen Autoren andere Färbemethoden als brauchbar zur Spirochaetendarstellung angegeben worden. Die besten Resultate liefern nach meinen Erfahrungen nächst der Giemsafärbung die Färbung mit Anilinwasser-Gentianaviolett oder mit Karbol-Gentianaviolett sowie vor allem die Färbung mit Karbolfuchsin. Um leidliche Bilder zu erhalten, muß man die Farblösungen jedoch ebenfalls wenigstens 24 Stunden einwirken lassen.

Die Mischkultur zu diagnostischen Zwecken. Bei der Gewinnung von Pallida-Mischkulturen galt für alle Untersucher der erfolgreiche Nachweis der Pallida im Ausgangs-



material als Vorbedingung. Ich habe schon darauf hingewiesen, daß ich bei meinen Züchtungsversuchen aus erfahrungsgemäß spirochaetenhaltigen Veränderungen mit einer gewissen Regelmäßigkeit Spirochaetenwachstum in Pferdeserum erhalten habe. Diese Regelmäßigkeit des Erfolges führte mich dazu, zu prüfen, ob auch aus solchen luetischen Prozessen die Pallidazüchtung möglich ist, in denen der Spirochaetennachweis mit den üblichen Methoden gar nicht oder nur gelegentlich gelingt. In erster Linie kamen hier die tertiär luetischen Veränderungen in Frage. Über das Vorkommen von Spirochaeten in tertiären Formen existieren in der Literatur eine ganze Reihe von Mitteilungen, so von Schmorl, Kraus, Alvarez, Gondez, Malinowski, Tomasczewski, Doutrelepont und Grouven, Benda, Chirivino. Die Autoren fanden den Lueserreger entweder überhaupt nicht oder nach langen Bemühungen in ganz vereinzelten Exemplaren. Die alte Auffassung, daß tertiäre Produkte nicht infektiös sind, war schon vordem aufgegeben worden, als positive Verimpfungen tertiären Materials auf Versuchstiere bekannt wurden. (Neisser, Finger-Landsteiner, E. Hoffmann, Buschke-Fischer, Tomasczewski u. a.) Betreffs der in der Literatur bekannt gegebenen Tierversuche stellt Neisser folgendes Resümee auf: „Die frische bzw. noch nicht durch Nekrose und Vereiterung zerstörte syphilitische Neubildung (also unversehrte Gummata, die Randpartien serpiginöser Formen) enthält, auch wenn sie als sogen. tertiäre Form auftritt, Parasiten, die, auf Affen überimpft, typische Primäraffekte erzeugt."

Daß nicht mit jedem Stückchen tertiären Materials ein positiver Impferfolg erzielt werden kann, ist ohne weiteres verständlich, da bei der Spärlichkeit des vorhandenen Virus nicht jedes Gewebspartikelchen virulente Keime beherbergen wird. Enthalten also Veränderungen der Spätlues überhaupt entwicklungsfähige Spirochaeten, so müssen aus solchen Veränderungen auch Kulturen gezüchtet werden können.

Die Protokolle dahingehender Versuche führe ich hier auf:

1. Frau Auguste D., 47 Jahre alt, Witwe. War früher nie ernstlich krank. Hat 1889 geheiratet, 3 Fehlgeburten durchgemacht, kein ausgetragenes Kind geboren. Von einer Infektion weiß sie nichts. Im Sommer 1907 entwickelten sich geschwürige Prozesse, zunächst auf dem Rücken,



dann am linken Arm, später am rechten Arm und vor 2 Jahren am rechten Knie und rechten Unterschenkel, die z. T. spontan unter Narbenbildung, z. T. bei ärztlicher Behandlung mit Jod heilten. Am 20. Juni 1911 Aufnahme auf die Hautabteilung der Königl. medizinischen Klinik in Halle a. S. (leitender Arzt Prof. Dr. Grouven). Auf dem Rücken der Patientin fanden sich ausgedehnte Narben, deren Aussehen auf abgelaufene ulzeroserpiginöse Veränderungen ohne weiteres schließen ließ, neben frischen, bis handtellergroßen, z. T. mit Krusten bedeckten ulzerierten Herden. Gleiche Veränderungen zeigten beide Vorderarme einschließlich Ellenbogengelenke sowie das rechte Knie und der rechte Unterschenkel. Die Wassermannsche Reaktion: ++++. Am 2. Juli 1911 wurde von dem Rande eines Herdes am rechten Unterschenkel ein Stück exzidiert, wobei ein schmaler Streifen der Granulationsfläche mitentfernt wurde. Linsengroße Stückchen des gewonnenen Materials wurden in der üblichen Weise in erstarrtes Pferdeserum versenkt (4 Röhrchen). Am 11. Juli, also am 9. Tage, zeigte der größtenteils verflüssigte, stark faulig riechende Nährboden sämtlicher 4 Röhrchen in allen seinen Schichten zahllose, schönste, lebhaft bewegliche Pallidae in Mischkultur. Am 14. Juli 1911 wurden dem Kaninchen 82 $1^1/_2$ *ccm* dieser spirochaetenreichen Mischkultur in das Parenchym des rechten Hodens injiziert. 7 Wochen später wurde in beiden Hoden eine Orchitis circumscripta festgestellt, die Wassermannsche Reaktion (nach Blumenthal) war positiv.

2. Witwe Minna P., 65 Jahre alt, kam am 28. Juni 1911 in poliklinische Behandlung. Sie hatte 13 Schwangerschaften durchgemacht, von denen 3 mit einer Fehlgeburt endigten. Anamnese bezüglich Lues negativ. Seit $^1/_4$ Jahr charakteristische gummöse Prozesse der Haut am rechten Knie. Exzision eines noch unversehrten Gummiknotens, Versenkung linsengroßer Stücke in erstarrtes Pferdeserum (4 Röhrchen), Blutentnahme zur Wassermannschen Reaktion verweigert. Nach 10 Tagen in sämtlichen Kulturen, die bezüglich Geruch und Aussehen die bekannten Merkmale aufweisen, spärliche (d. h. 1 bis 2 im Gesichtsfeld), aber typische, gut bewegliche Spirochaetae pallidae. Die gummösen Prozesse heilten langsam unter energischer Jodbehandlung, andere Behandlung wurde verweigert.

3. Aufseher Karl K., 66 Jahre alt, kam am 8. Oktober 1911 in poliklinische Behandlung. Infektion im Feldzuge 1866; damals Schmierkur, sonst unbehandelt. Seit 1 Jahr bestehen ulzero-serpiginöse Infiltrate, die fast den ganzen rechten Ober- und Unterarm einnehmen und teilweise unter Narbenbildung spontan geheilt sind. Wassermannsche Reaktion stark positiv (++++). Ausgangsmaterial zur Kultur: Randinfiltrat mit Granulationssaum vom rechten Unterarm (3 Röhrchen beimpft). Am 13. Tage zeigte 1 Röhrchen das Aussehen einer charakteristischen Mischkultur; im Dunkelfeldpräparat wurden typische, gut bewegliche Pallidae gefunden. $3^1/_2$ Monate später waren in derselben Kultur noch morphologisch unveränderte, allerdings unbewegliche Spirochaeten vorhanden.



4. Emma R., 25 Jahre alt, Bergmannsfrau. Seit 6 Jahren verheiratet, früher nie ernstlich krank. War 4 mal schwanger; 3 Kinder ausgetragen, von denen eins lebt (1½ Jahre alt) und gesund sein soll. Die beiden anderen starben in den ersten Lebensmonaten an unbekannter Krankheit. 1 Frühgeburt — Tod nach 8 Stunden. Bei der Aufnahme in die Klinik am 5. Dezember 1911 Gravida V. mens. Seit 1 Jahr geschwüriger Ausschlag im Gesicht, der von der Nase ausging, auf die rechte Wange übergriff und sich schließlich bis hinter das rechte Ohr ausdehnte. Gleichzeitig entstanden ähnliche Veränderungen am rechten Vorderarm und auf der Brust. Charakteristische ulzero-serpiginöse Syphilide. Bei der Aufnahme fand sich außerdem ein taubeneigroßes Gumma mitten auf der Stirn. Die Veränderungen wurden bisher für lupös gehalten und anderweitig entsprechend behandelt. Wassermannsche Reaktion stark positiv (++++). Am 11. Dezember 1911 Anlegen von 5 Kulturröhrchen, Ausgangsmaterial: Randinfiltrat eines ulzero-serpiginösen Herdes am rechten Vorderarm. 28. Dezember 1911: In 4 Röhrchen Verflüssigung und charakteristischer Foetor. In jedem Gesichtsfeld von Dunkelfeldpräparaten 2 bis 3 typische Spirochaetae pallidae.

5. Minna E., 22 Jahre alt, Dienstmädchen. Anamnese bezüglich Lues negativ; vor 3 Jahren Geburt eines ausgetragenen, noch lebenden, angeblich gesunden Mädchens. Seit 1½ Jahren ausgedehnter geschwüriger Zerfall der rechten großen Schamlippe. Kam am 13. November 1911 in poliklinische Beobachtung (überwiesen von der Königl. Frauenklinik auf Veranlassung des Herrn Geh.-Rat Veit). Das rechte labium maius ist erheblich verdickt; die obere Hälfte ist von einer serpiginös begrenzten Narbe eingenommen, die untere Hälfte ist ulzerös zerfallen und mit papillären Wucherungen bedeckt. In der rechten Leiste eine vergrößerte, nicht druckempfindliche Drüse. Spirochaetennachweis gelingt weder im Giemsa gefärbten Ausstrich, noch im Dunkelfeld. Wassermannsche Reaktion stark positiv (++++). Stückchen vom Randinfiltrat in 4 Röhrchen mit erstarrtem Pferdeserum versenkt. Am 25. November 1911 charakteristisches Wachstum unter Verflüssigung des Nährmediums, charakteristischer Geruch. 27. November 1911 weit vorgeschrittene Verflüssigung. in sämtlichen Röhrchen Fötor, grauweißes dichtes Wachstum am Boden. Im Dunkelfeld zahllose herrlichste, sehr mobile absolut typische Pallidae. Mit der zweiten Generation dieses Stammes wurden spirochaetenhaltige Veränderungen bei Kaninchen 81 (s. S. 290) durch intraarterielle Impfung hervorgerufen.

Bei allen diesen 5 Fällen gelang also der kulturelle Spirochaetennachweis aus tertiären Produkten. Bei 3 Fällen war das Spirochaetenwachstum nicht übermäßig üppig, bei 2 Fällen aber ganz außerordentlich reichlich. Die Kulturen von Fall 1 und 5 gingen in der dritten Generation zu Grunde. Allerdings konnte ich bei den Weiterimpfungen aus äußeren Grün-



den nicht die erfahrungsgemäß günstigen Termine innehalten. Bei den übrigen Fällen beschränkte ich mich von vornherein auf den positiven Kulturerfolg der ersten Generation.

Den 5 gelungenen Züchtungsversuchen aus tertiären Produkten stehen 2 vollkommene Mißerfolge gegenüber. In dem einen Fall handelt es sich um eine Patientin, die nach 4 Salvarsaninjektionen und einer Schmierkur von 200 *g* ungt. ciner. noch ein kleinhandtellergroßes Ulkus an beiden Unterschenkeln hatte bei stark positiver Wassermannscher Reaktion, und in dem anderen Falle um ein frisches, noch nicht zerfallenes Gumma der rechten äußeren Nasenhälfte, ebenfalls bei positiver Seroreaktion.

Besonders bemerkenswert scheint mir der positive Impferfolg bei Fall 3, bei dem 45 Jahre nach der Infektion aus einer spezifischen Veränderung noch Spirochaeten gezüchtet werden konnten. Meines Erachtens kommt in praktischer Bedeutung die Möglichkeit, die Pallida aus Erscheinungsformen der Spätlues zu züchten, bei der Beurteilung der Frage der Infektiosität tertiärer Syphilide der erfolgreichen Übertragung solcher Veränderungen auf Tiere sehr nahe. In diesem Sinne wird E. Hoffmanns Impferfolg beim Tier mit dem Produkt einer 24 Jahre bestehenden Lues von dem zitierten Fall weit übertroffen.

Auch der Nachweis der Spiroch. pallida im Luetikerblut, in dem er bekanntlich mittels der üblichen Darstellungsmethoden bisher nur sehr selten und mit großer Mühe möglich war, ist durch die Kultur (Prof. Grouven) mehrfach gelungen.

Es lag nahe, mittels des Kulturverfahrens auch den Einfluß der jetzt üblichen Allgemeinbehandlung der Lues mit Salvarsan und Quecksilber auf die Züchtungsmöglichkeit des Lueserregers aus syphilitischen Manifestationen zü prüfen. Bei diesen Versuchen konnte ich keine grundsätzliche Trennung in solche Fälle, die nur mit Hg, nur mit Salvarsan oder kombiniert behandelt wurden, vornehmen, da wir selbst schon seit langem ausschließlich die kombinierte Behandlung durchführen. Ich mußte also die Fälle nehmen, wie sie kamen, manchmal allein mit Hg vor- und dann von uns kombiniert weiterbehandelte.



manchmal allein mit Salvarsan vorbehandelte, aber auch frische, noch gar nicht therapeutisch beeinflußte.

Anfangs glaubte ich, schon am selben Tage einer intravenösen Salvarsaninjektion die Kulturen anlegen zu müssen, wenn ich bei der möglichen Therapia sterilisans magna nicht einen Mißerfolg erhalten sollte. Ich versenkte deshalb schon wenige Stunden nach der Injektion. Stückchen von Kondylomen in Pferdeserum, dann am Tage nach der Injektion usw. Ich war überrascht, wie lange ich z. B. aus einem Kondylom bei energischer Hg- und Salvarsanbehandlung noch Kulturen gewinnen konnte. Als krassesten Fall will ich nur folgenden anführen:

Patientin K., 19 Jahre alt. Mit unbehandelter Lues II (Condylomata lata permulta ad anum et vulvam, Roseola, Angina, Plaques, Scleradenitis multiplex) am 14. September 1911 in die Klinik aufgenommen. Bis zum 17. Oktober 1911 hatte die Patientin 140 *g* ungt. ciner. geschmiert und drei intravenöse Salvarsaninjektionen (1 × 0·4 und 2 × 0·5) erhalten. An diesem Tage fand sich nur noch ein Kondylomrest in Gestalt eines hyperämischen Fleckes am rechten großen Labium. Exzision dieser Stelle, Versenkung von Stückchen in erstarrtes Pferdeserum. Das Ergebnis war ein massenhaftes Wachstum z. T. sehr mobiler Pallidae, die noch am 27. Januar 1912, also nach über 3 Monaten, in den Kulturen beweglich gefunden wurden.

Einen Kommentar brauche ich zu diesen Feststellungen nicht zu geben.

Luetische Produkte von Tieren habe ich als Ausgangsmaterial zu Züchtungsversuchen der Pallida nicht verwendet, dagegen habe ich zu diagnostischen Zwecken bei Tieren in folgenden beiden Fällen das Züchtungsverfahren nach Schereschewsky erfolgreich herangezogen.

1. Ein ausgewachsener männlicher Macacus rhesus wurde am 29. Juni 1911 mit 1 *ccm* einer 4. Generation der sehr spirochaetenreichen Mischkultur 122 in den rechten Hoden geimpft. Am 1. November 1911 wurden in beiden Leisten multiple stark geschwollene, offenbar indolente Lymphdrüsen festgestellt, ohne daß das Tier auf Haut und sichtbaren Schleimhäuten irgendwelche Veränderungen aufwies. Am 4. November 1911 wurden mehrere Lymphdrüsen aus der linken Leiste exstirpiert. Von 4 Dunkelfeldpräparaten vom Drüsenquetschsaft wurden nur in einem einzelne Pallidae gefunden, im Giemsa gefärbten Ausstrich des Quetschsafts gelang der Spirochaetennachweis leichter. Stückchen einer Drüse wurden sofort in üblicher Weise in Pferdeserum versenkt (4 Röhrchen). Am 28. November 1911 fanden sich in einem, wenig verflüssigten, aber



den charakteristischen Geruch verbreitenden Kulturröhrchen typische bewegliche Pallidae. Nähere Angaben über dieses Tier finden sich in dem Kapitel „Tierversuche".

2. Kaninchen 111 wurde am 24. Oktober 1911 mit 0·75 *ccm* einer im Verhältnis 1:3 mit steriler Kochsalzlösung verdünnten Spirochaetenmischkultur in die rechte Carotis communis geimpft. Bis zum 10. November 1911 keine Erscheinungen. An diesem Tage aber Wassermannsche Reaktion nach Blumenthal positiv (++). Am 5. Dezember 1911 bestand ein linsengroßes Ulkus der rechten Skrotalhälfte, das mit dem darunterliegenden Hoden fest verlötet war. Der rechte Hoden selbst war stark verdickt. Spirochaetennachweis gelang weder im Dunkelfeld noch im Giemsapräparat. 6. Januar 1912 rechter Hoden operativ entfernt! Typische Periorchitis diffusa syphilitica (nach Uhlenhuth und Mulzer). Stückchen der stark verdickten schwieligen Hodenhöhlen wurden in 10 Röhrchen erstarrtes Pferdeserum versenkt. In sämtlichen 10 Röhrchen nach 12 Tagen charakteristische Verflüssigung unter Verbreitung des schwefelwasserstoffähnlichen Geruchs. In Dunkelfeldpräparaten: Spirochaetae pallidae in reichlicher Menge.

Diesen beiden erfolgreichen Züchtungen des Erregers aus klinisch luetischen Veränderungen beim Tier stehen allerdings eine große Zahl negativer Resultate gegenüber.

B. Reinkulturen.

Die von verschiedenster Seite angestellten Versuche, eine Reinkultur der Spirochaete pallida zu gewinnen, haben bis zum heutigen Tage nur vereinzelte Erfolge gehabt. Das vorgeschriebene Endziel muß ein Verfahren sein, bei dem aus jedem spirochaetenhaltigen Material eine Reinkultur zu erhalten ist. Ein elektiver Nährboden, d. h. ein Nährboden, auf dem allein die Spirochaete pallida fortkommt, würde dieses Ziel am sichersten erreichen. Solange dieser Nährboden nicht gefunden ist, wird man auf Methoden sinnen müssen, welche die Pallida von den Begleitbakterien einer Mischkultur zu trennen vermögen. Eine mechanische Trennung hat Noguchi einige Male erfolgreich mit Hilfe von Berkefeldfiltern vorgenommen. Es bleibt auch die Aussicht, nicht verunreinigtes spirochaetenhaltiges Ausgangsmaterial zur Reinzüchtung zu benutzen, oder aber das Ausgangsmaterial vor der Impfung so zu präparieren, daß jede Sekundärinfektion ausgeschaltet wird. Meine eigenen, sich in



diesen beiden Richtungen bewegenden Versuche sind säutlich erfolglos geblieben. Wir wissen, daß die Leber luetischer Föten unter Umständen kolossale Spirochaetenmengen beherbergt. Ich habe solche Föten wiederholt unmittelbar nach der Geburt durch die Liebenswürdigkeit des Herrn Geheimrat Veit in Halle a. S. erhalten, habe unter allen Kautelen die Leber entnommen und mir schließlich aseptisch aus der Mitte des Organs Impfmaterial geholt. Ich habe auf diese Weise nicht einmal Spirochaetenwachstum in Mischkultur, viel weniger Reinkulturen erhalten.

Haften die Keime, welche zur Mischkultur Veranlassung geben, nur auf der Oberfläche oder in den oberflächlichsten Schichten des Ausgangsmaterials, so mußte ein Verfahren Aussicht bieten, reines Ausgangsmaterial zu erhalten, bei dem es gelang, diese Verunreinigungen vor der Impfung abzutöten, ohne jedoch die das ganze Gewebsstück durchsetzenden Spirochaeten zu schädigen. Auch dahingehende Versuche schlugen fehl. Ich ließ z. B. Kondylome durch Sublimatverbände vor der Abtragung wenigstens 24 Stunden lang präparieren oder nahm eine Desinfektion des Operationsfeldes mit Jodtinktur vor. Das abgetragene Impfstück tauchte ich einige Sekunden in siedendes Öl, darauf schnell in kaltes, sicher steriles destilliertes Wasser und versenkte es dann in erstarrtes Pferdeserum. Das Resultat waren Mischkulturen; desgleichen, wenn ich große Gewebsstücke vorher in der Flamme äußerlich verkohlte und alsbald zerquetscht verimpfte.

Alle Autoren, welche die Syphilisspirochaete isolieren konnten, gingen von Mischkulturen aus. Die verschiedenen Methoden, welche zum Erfolg geführt haben, sind folgende:

1. Reinzüchtung durch P. Mühlens und W. H. Hoffmann. Mühlens, dem bekanntlich schon 1906 die Isolierung der Spirochaete dentium als erste Spirochaetenreinkultur gelungen war, versenkte zerquetschte Stückchen der exstirpierten Leistendrüse eines Patienten mit Lues II, in deren Punktionssaft mäßig zahlreiche typische Pallidae vorher gefunden waren, in halbstarres Pferdeserum und erhielt sehr spirochaetenreiche, verhältnismäßig wenig verunreinigte Mischkulturen. Von der 2. und 3. Generation dieser Mischkulturen machte er Isolierungsversuche in demselben Nährboden, in dem er die Spirochaete dentium rein gezüchtet hatte, und der in der Weise hergestellt wird, daß 2 Teile neutralen Agars und 1 Teil inaktiviertes klares steriles Pferdeserum bei 45° in Reagenz-



gläsern gemischt werden. In ein erstes Röhrchen brachte er 1 Öse des Spirochaetenmaterials, mischte gut und schüttelte dann dieselbe lange Impfnadel in 3 bis 5 weiteren Serumagarröhrchen aus, „um so hinreichende Verdünnungen und isolierte Kolonien zu erzielen". In 2 Röhrchen 3. Generation fand Mühlens 7 Tage nach der Impfung im unteren Drittel je eine feine wolkige Kolonie, die aus feinen Spirochaeten bestand, deren Weiterimpfung in Strichreinkultur zunächst nicht gelang. Bei einem anderen gleichartigen Isolierungsversuch erhielt Mühlens in einem Serumagarröhrchen 3 wolkige isolierte Spirochaetenkolonien, von denen aus die Stichreinkultur in der 5. Generation glückte und innerhalb 9 Monaten in Stichkulturen bis zur 32. Generation fortgezüchtet werden konnte.

Als Beweis für die „absolute Reinheit" führt Mühlens „wiederholte Prüfungen in Schüttelkulturen, sowie Überimpfungsversuche auf andere Nährböden" an.

Eine zweite sichere Reinzüchtung ist Mühlens selbst nicht gelungen. Bemerkenswert ist noch die Angabe, daß bei der Weiterimpfung der Reinkulturen mitunter von 30 bis 40 Röhrchen nur eins anging. Mühlens schließt daraus, daß noch nicht die günstigsten Existenzbedingungen für die Spirochaeten in seinen Kulturen vorhanden waren.

W. H. Hoffmann setzte die Versuche von Mühlens am königlichen Institut für Infektionskrankheiten in Berlin fort. Er konnte zunächst den ersten reinen Stamm innerhalb 2 Jahren 60mal von Röhrchen zu Röhrchen übertragen, also lebend und vermehrungsfähig erhalten.

Ein zweites Mal gelang es beiden Autoren zusammen, aus dem Hodenschanker eines Kaninchens einen Spirochaetenstamm zu züchten. Da jedoch die Möglichkeit besteht, daß beim Zusetzen eines bestimmten Begleitbakteriums Spirochaeten des ersten Stammes mit verimpft worden sind, so bezeichnen Mühlens und Hoffmann selbst diesen 2. Stamm nicht als einwandfrei.

Hoffmann allein gewann dann einen 3. Stamm aus dem Hodenschanker eines Kaninchens, den er auch weiterzüchten konnte, einen 4. Stamm aus einem menschlichen Schanker, von dem aber keine Weiterimpfung möglich war. Die Ursache für diesen Mißerfolg glaubt Hoffmann in zufälligen äußeren Umständen suchen zu müssen, da er nur 4 bis 6 Röhrchen zur Fortzüchtung beimpfte, während, wie bereits erwähnt, 20 bis 30 Röhrchen beimpft werden müssen, um Aussicht auf Wachstum wenigstens in einigen Röhrchen zu haben.

Bei den Isolierungsversuchen eines 5. Stammes ging Hoffmann schon nach einem bestimmten Plan vor. Von einer Mischkultur nach Schereschewsky in zehnter Generation machte er in den genannten Serumagarröhrchen je einen tiefen Stich; nach 8 Tagen zeigte sich in den meisten Röhrchen im Stich dickes undurchsichtiges Bakterienwachstum, um den Stich war eine 5 bis 8 *mm* zarte Trübung entstanden, die sich bei Dunkelfeldbeleuchtung als Spirochaetenwachstum erwies. Vom Rande solcher Trübungen impfte Hoffmann weiter mit dem Erfolg, daß eine allgemeine Trübung des Serumagars eintrat „infolge Durchwachsung des



ganzen Nährbodens mit Spirochaeten". Seinen Bericht über diesen Versuch schließt Hoffmann mit den Worten: „Im Nährboden selbst waren andere Keime kaum nachzuweisen, dennoch halte ich das Wachstum dieser Spirochaete noch nicht für rein."

Über einen 6. Isolierungsversuch aus einem menschlichen Schanker sagt schließlich Hoffmann: „Ich hoffe bestimmt, daß es möglich sein wird, auch diesen Spirochaetenstamm, den sechsten, auf dem künstlichen Nährboden (Serumagar) weiter zu züchten und ihn schließlich rein zu erhalten."

Sicher rein und einer Weiterimpfung zugängig waren von diesen Stämmen also zwei.

2. Reinzüchtung durch H. Noguchi. In Nr. 29 der Münchner medizinischen Wochenschrift 1911 erschien eine Mitteilung von Hydeyo Noguchi aus dem Laboratorium des Rockfeller Institute for Medical Research, New-York, betitelt: „Über die Gewinnung der Reinkulturen von pathogener Spirochaete pallida und von Spirochaete pertenuis." Ausführlichere Darstellungen über dieses Thema folgten im Journ. of exper. Med. Bd. 14. Nr. 2. 1911.

Noguchi benutzte als Ausgangsmaterial ausschließlich Passage-Kaninchen-Pallida und zwar 10 verschiedene Stämme, von denen einige bereits mehr als 12 Übertragungen von Tier zu Tier durchgemacht hatten. Noguchi berichtet wörtlich: „Zuerst habe ich vergeblich viel tausendmal versucht, die Pallida in verschiedenen Nährböden zu züchten. Die Kulturmedien, welche sich als völlig ungeeignet erwiesen, sind: reines Kaninchenblutplasma, flüssiges Blutplasma von Kaninchen und Pferden (durch Zusatz von Natr. oxalat.), dieselben nach Beseitigung des Oxalats mittels Kalziumchlorid, Plasmaagar, Plasmagelatine, Serumwasser, Serumagar, Serumgelatine, zuweilen mit Zusatz von gewissen Spaltungsprodukten der Eiweißkörper und zuletzt das erstarrte Pferdeserum". Der einzige Nährboden, welcher sich Noguchi als geeignet erwies, war ein Serumwasser (1 Teil Serum vom Schaf, Pferd oder Kaninchen und 3 Teile Wasser) mit Zusatz von ziemlich großen Stücken frischer Niere oder Hoden von normalen Kaninchen. Diesen Zusatz frischer Gewebsstücke zum Nährboden erklärt Noguchi für das Wesentliche und Unentbehrliche für die Spirochaetenzüchtung. Die Serumwassersäule im Kulturröhrchen muß ca. 15 *cm* hoch sein, sie wird nach der Impfung mit sterilem flüssigen Paraffinöl 3 *cm* hoch überschichtet. Vom Sauerstoff werden die Röhrchen durch Durchleiten von Wasserstoff (Kippscher Apparat) mittels steriler Kapillarpipette befreit, darauf kommen die Röhrchen in einen anaërobischen Apparat mit starker Pyrogallolsäurelösung. „Der ganze Apparat wird geschlossen und nach genügender Ansaugung (Vakuum) wird eine konzentrierte sauerstofffreie Kalilösung zugesetzt. Dies wird durch nochmaliges Durchleiten von Wasserstoff gefolgt und endlich wird der Apparat unter negativem Druck geschlossen und in den Brutschrank gesetzt." 2 Wochen lang darf die Kultivierung nicht unterbrochen werden.



Noguchi erzielte mit diesem komplizierten streng anaëroben Züchtungsverfahren in der Regel zunächst auch nur Mischkulturen, aus denen er dann die Pallida erst isolieren mußte. Diese Isolierung von anderen Keimen gelang durch „Anwendung zahlreicher Berkefeldfilter". Noguchi berichtet darüber: „Berkefeldfilter läßt die Pallida unter Luftdruck nicht passieren, aber wenn man die Pallida darin wachsen läßt, geht sie nach ungefähr 5 Tagen durch die Kerze, während die Bakterien zurückgehalten werden. Selbstverständlich ist nicht jede Kerze dazu geeignet." Eine zweite Isolierungsmethode Noguchis bestand darin, daß er die Spirochaeten, welche vom Stichkanal in die Umgebung wachsen und „zarte, weißliche durchsichtige Trübungen" bilden, von diesen Stellen reinen Wachstums aus trennte.

Mittels dieser Verfahren gewann Noguchi insgesamt 6 Pallidastämme. Er hebt zum Schluß seiner Ausführungen ausdrücklich hervor daß das erste Wachstum der Pallida auf künstlichem Nährboden recht schwer zu gewinnen ist, und daß seine 6 Stämme die Resultate „von unzähligen fruchtlosen Versuchsreihen" darstellen.

3. Eigene Isolierungsversuche und Gewinnung von Reinkulturen. Meinen erfolgreichen Darstellungen von Mischkulturen ließ ich natürlich sofort Versuche folgen, die Spirochaete pallida rein zu erhalten. Zunächst probierte ich in gemeinsamer Arbeit mit Prof. Dr. Selter in Bonn die von Mühlens angewandte Methode der Schüttelkultur. Ich hatte keine Erfolge, vermißte sogar in Pferdeserumagar jegliches Spirochaetenwachstum, so daß ich den Ausführungen Schereschewskys auf der Naturforscherversammlung in Königsberg 1910, daß Agar dem Fortkommen der Pallida sogar hinderlich zu sein scheine, in der Diskussion vollauf beipflichten mußte.

Bei weiteren Versuchen schüttelte ich z. B. eine Öse spirochaetenreicher Mischkultur in 20 *ccm* sterilisierte physiologische Kochsalzlösung von 37° aus, mischte gut und legte Serien von Stichimpfungen in reinem Pferdeserum an. Soweit überhaupt Spirochaetenwachstum gewonnen wurde, war es durch Begleitbakterien verunreinigt. Auch Isolierungsversuche in der Weise, daß die mit Material aus einer unverdünnten Mischkultur armierte Impfnadel der Reihe nach in 3 bis 6 Nährröhrchen gestoßen wurde, blieben resultatlos. Bei dieser Methode zeigte meist nur das erste Röhrchen Wachstum, während die übrigen steril blieben.

Von anderen Kulturmedien versuchte ich, wie schon oben erwähnt, ohne Erfolg Pferdeserumagar, welches ich mir nach

der Vorschrift von Mühlens bereitete. Ein Nährboden, der von vornherein als aussichtsvoll zur Spirochaetenzüchtung gelten mußte, ist Blutserum vom Menschen (Aszites, Hydrozelenflüssigkeit). Ich stellte mir z. B. aus dem Blut, das ich gelegentlich eines Aderlasses auffing, einen Nährboden in analoger Weise her wie den von mir benutzten Pferdeserumnährboden. Ich gewann auch spirochaetenhaltige Mischkulturen, konnte sie aber nicht weiter verimpfen. Wie eingangs erwähnt, gelang auch Schereschewsky Spirochaetenzüchtung auf Aszites, aber ebenfalls nur in 1. Generation.

Ich benutzte auch Rindergalle rein und gemischt mit Pferdeserum im Verhältnis 1 : 1, 1 : 2 und 2 : 1. In reiner Galle, in die das zertrümmerte Impfstück (Kondylomfragment, nässende Papel) versenkt war, fand ich während mehrwöchiger Beobachtung stets nur einzelne stark gequollene unbewegliche Spirochaeten, also wohl degenerierte Exemplare des Ausgangsmaterials. Dagegen konnte in dem Galle-Pferdeserumnährboden ein zweifelloses Spirochaetenwachstum wiederholt festgestellt werden; es fanden sich häufig reichlich, lebhaft bewegliche Spirochaeten vom Pallidatyp, die Verunreinigungen schienen oft recht unbedeutend. Indessen stand das Wachstum des Syphiliserregers in bezug auf Üppigkeit gegen das in reinem Pferdeserum erheblich zurück. Ich bin deshalb immer wieder zu diesem Nährboden zurückgekehrt.

Die Verflüssigung des Pferdeserums bei Mischkulturen in der geschilderten Weise kommt zweifellos auf das Konto von Begleitbakterien. Die von mir in Pferdeserum gewonnenen Reinkulturen zeigen jedenfalls keine derartige Verflüssigung, wenn auch bei älteren Kulturen (nach 5 bis 6 Wochen) bisweilen im festen Nährboden Risse auftraten, zwischen denen etwas Flüssigkeit zu finden ist.

In dem verflüssigten Material einer Mischkultur findet man bei der Dunkelfelduntersuchung Spirochaeten neben Kokken und Stäbchen verschiedenster Art. Finden sich im Präparat mikroskopisch noch feste, also nicht zur homogenen Flüssigkeit gewordene „Inseln“ des Nährbodens, so ist häufig auffallend, daß gerade diese mit Spirochaeten vollgepfropft sind. Ich entnahm deshalb von den Randpartien des Impfkanals mit der



Öse feste Nährbodenteile und fand in diesen, nachdem ich sie auf einem Objektträger unter einem Deckglas breit gequetscht hatte, meist zahllose Spirochaeten, nicht selten neben nur spärlichen Verunreinigungen. Es war also kein Zweifel, daß die Spirochaeten vom Orte der Aussaat in den festen Nährboden hineinwachsen. Der nächste Schritt war deshalb der, das Wachstum im Bereiche des Stichkanals bei Kulturpassagen, solange noch keine Verflüssigung des Nährbodens eingetreten ist, also noch keine Mischung aller gewachsenen Keime stattgefunden hat, genauer zu untersuchen. Schon bei Beginn meiner Versuche war mir ein mattes wolkiges Wachstum in der Umgebung des Stichkanals bei Passageimpfungen aufgefallen, das meist 3 bis 4 Tage nach der Impfung zu erkennen war und sich von dem dunklen Bakterienwachstum im Stich selbst abhob. Ich löste zum Zwecke der Untersuchung die feste Serumsäule durch Zertrümmern des Glases aus und zerschnitt sie mit sterilem Messer in Scheiben. Die zentralen Partien enthielten meist Spirochaeten neben zahllosen bakteriellen Verunreinigungen, die Randpartien enthielten dagegen vornehmlich Spirochaeten, aber nie völlig rein, sondern stets mit irgendeinem Keim gemischt. Auffallend häufig war das Begleitbakterium ein kurzes dickes, lebhaft bewegliches Stäbchen.

In meinen zahlreichen Protokollen habe ich über eine solcher Beobachtungen z. B. folgendes aufgezeichnet:

15. September 1911. Stamm 208. Ausgangsmaterial breites Kondylom, Versenkung von Stückchen in der üblichen Weise in Pferdeserum. 25. September 1911. Nährboden im Bereich des Impfkanals verflüssigt. Im festen Nährboden zur Seite des Impfkanals zahlreiche lebhafte Pallidae neben minimaler bakterieller Verunreinigung, dann und wann bewegen sich ein oder mehrere kurze, dicke, lebhaft wackelnde Stäbchen schnell durch das Gesichtsfeld. Anlegen der 2. Generation durch tiefen Stich der mit einem Partikelchen festen Nährbodens armierten Platinnadel. 19. Oktober 1911. Dunkelgraues Bakterienwachstum im Stichkanal, in der Umgebung desselben kleinwolkiges mattes Wachstum, das fast nur aus Spirochaeten besteht. Ich hoffte damals bestimmt, aus dieser Kultur schließlich reines Wachstum zu gewinnen; leider gehörten aber auch diese Bemühungen

zu meinen zahllosen Mißerfolgen, trotzdem ich neben reinem Pferdeserum auch wieder den Pferdeserum-Agarnährboden nach Angabe von Mühlens heranzog.

Auf Grund all dieser Beobachtungen wird man sich die Vorgänge in einer Schereschewskyschen Pferdeserumkultur wie folgt vorstellen müssen:

Das spirochaetenhaltige Impfmaterial, dem alle möglichen Bakterien beigemischt sein können, sei es auf der Oberfläche, sei es in den obersten Gewebsschichten, kommt in den Nährboden. Es findet ein Wachstum der ausgesäten Keime statt. Von den wachsenden Keimen bilden die Mehrzahl Kolonien am Orte der Aussaat, deren Wachstum per continuitatem fortschreitet. Die Spirochaete pallida verläßt vermöge ihrer bohrenden Eigenbewegung schon frühzeitig den Impfkanal und wächst, sich vermehrend, allmählich nach allen Richtungen in den festen Nährboden hinein. Dieses „Hineinwachsen in den Nährboden" ist schon wenige Tage nach der Impfung makroskopisch an einer matten wolkigen Trübung zu erkennen. Aber nicht allein Spirochaeten durchwandern den Nährboden, es gibt auch Stäbchen, die diese Eigenschaft besitzen und zu unliebsamen Begleitern der Pallida werden können. Kokken mit Eigenbewegung kommen dagegen kaum in Frage. Die für den Menschen pathogenen Kokken besitzen keine Bewegungsorgane, Kokken mit Bewegungsorganen werden wohl äußerst selten dem Ausgangsmaterial beigemischt sein. Infolge der meist frühzeitig unter dem Einfluß von Begleitbakterien einsetzenden Verflüssigung des Nährmediums, die oft rapid fortschreitet, kommt es zu einer Mischung aller gewachsenen Keime, die Auffindung von Stellen reinen Spirochaetenwachstums wird damit unmöglich.

Es mußte deshalb ein Verfahren gefunden werden, bei dem dieser fortschreitenden Verflüssigung Einhalt geboten wird. Das war aber nur möglich, wenn es gelang, das Bakterienwachstum im Bereiche des Impfkanals vollkommen zu vernichten, und zwar zu einer Zeit, wo die Spirochaeten schon weit in den festen Nährboden gedrungen sind und die Verflüssigung noch nicht zu weit gediehen ist.

Zunächst stellte ich Versuche über die Einwirkung verschiedener chemischer Mittel auf Pallidamischkulturen an. Ich benutzte Kulturen mit weit vorgeschrittener Verflüssigung, in denen die Spirochaeten sehr zahlreich und in lebhaftester Bewegung vorhanden waren. Die Beobachtungen wurden bei Dunkelfeldbeleuchtung angestellt. Bei den Versuchen wurde stets ein Kontrollpräparat der Mischkultur zum Vergleich angefertigt. Alsdann wurde 1 Öse Kultur auf den Objektträger gebracht und 1 Öse des zu prüfenden chemischen Mittels in gewünschter Konzentration zugefügt, mit der Öse gut gemischt, mit Deckglas bedeckt und mit Wachs umrandet. Für meine Ausführungen kommen an dieser Stelle nur 2 der von mir verwandten Chemikalien in Betracht: das Formalin und der Alkohol. Um Aussicht auf Erfolg zu haben, mußte ich nämlich für meine Zwecke ein Mittel finden, das imstande ist, noch ein gut Stück in den festen Nährboden einzudringen, um sicher alles per continuitatem fortgeschrittene Bakterienwachstum zu zerstören. Am geeignetsten erwies sich mir dazu der Alkohol in Verdünnung bis 70% abwärts; 50% Alkohol war in seiner Wirkung nicht ganz zuverlässig. Ich habe festgestellt, daß beim Zusetzen von 1 Tropfen 70% Alkohol zu 1 Tropfen Mischkultur bei Dunkelfeldbetrachtung fast sofort alle Keime abgetötet werden; in den Präparaten mit lebhaftester Beweglichkeit der Keime tritt annähernd im Augenblick des Zusetzens vollkommene Ruhe ein, auch die eben noch lebhafte Pallida wird vollkommen bewegungslos, ihr Leib quillt stark, sie erscheint körnig zerfallen. Diesen sehr interessanten Vorgang kann man sich unter eigenen Augen abspielen sehen, wenn man vom Rande eines nicht umwachsten Dunkelfeldpräparats einer Mischkultur 70% Alkohol zufließen läßt.

Es sei an dieser Stelle erwähnt, daß wir die fast momentane Wirkung des Alkohols auf die Pallida bei der örtlichen Behandlung von Primäraffekten verwertet haben, indem wir Ulcera dura, auf deren notwendige sorgfältigste örtliche Behandlung in letzter Zeit wiederholt aufmerksam gemacht worden ist, mit 70% Alkohol verbunden haben. Die Applikation ist zwar für einige Minuten schmerzhaft, der Erfolg dafür aber ausgezeichnet, weil der das „offene" Gewebe durchdringende

Alkohol zu einer schnellen Heilung der Primärläsion **ohne Hinterlassung einer Induration**, vielleicht also auch ohne Hinterlassung virulenter Spirochaeten, führt.

Bei Verwendung des Alkohols zum Zwecke der Pallidareinzüchtung bin ich nun in der Weise vorgegangen, daß ich die Verflüssigung aus dem Impfkanal einer Mischkultur abgegossen habe und darauf 70% Alkohol zusetzte, den ich nach einigen Minuten erneuerte und im ganzen nicht länger als 10 Minuten einwirken ließ. In dieser Zeit gehen alle Keime im Bereiche des Impfkanals sicher zugrunde, fraglich ist nur, ob auch das Wachstum per continuitatem am Rande des noch festen Nährbodens sicher zerstört ist, d. h. ob der Alkohol weit genug in den Nährboden eingedrungen ist. In der Regel war auch dieser Zweck nach ca. 10 Minuten erreicht, wie ich mich in den kommenden Tagen überzeugen konnte. Die Einwirkung des Alkohols darf nicht zu lange ausgedehnt werden, vor allem darf nicht höher konzentrierter Alkohol in Anwendung kommen. 95%iger Alkohol entzieht dem Nährboden so schnell seinen notwendigen Wassergehalt, daß auch die schon weit vom Impfkanal entfernten Spirochaeten zugrunde gehen, wie ich wiederholt feststellen konnte.

Nach Entfernung des Alkohols wird sterilisiertes destilliertes Wasser aufgefüllt, das nach ca. 10 Minuten durch steriles Paraffinöl ersetzt wird. In den nächsten Tagen zeigt sich, ob das Verfahren den gewünschten Erfolg gehabt hat. Tritt keine erneute Verflüssigung und kein neues makroskopisch wahrnehmbares Bakterienwachstum ein, so ist die Abtötung der Keime im Gebiet des Impfkanals wahrscheinlich gelungen. In dem nun fest bleibenden Pferdeserumnährboden schreitet das Wachstum der Pallida ungestört fort, das makroskopisch als zunehmende milchig weiße Trübung des Mediums zu erkennen ist. Zerschneidet man etwa am 10. Tage eine so beschaffene Kultur, so findet man meist ohne Schwierigkeit Stellen reinen, sehr üppigen Spirochaetenwachstums. An bakteriellen Verunreinigungen kann man, wie schon angedeutet, nur solche Mikroorganismen erwarten, die vermöge ihrer Eigenbewegung den festen Nährboden durchwandern können. In diesem Falle ist die Möglichkeit, die Pallida zu isolieren, natürlich gering, da



sich bei der Weiterimpfung stets dasselbe Spiel wiederholen wird: die betreffenden Bakterien werden wieder mit den Spirochaeten den Nährboden von der Stelle der Aussaat durchwachsen und ihre unzertrennlichen Begleiter bleiben.

Nach diesem Verfahren habe ich in kurzer Zeit 3 Pallidastämme isolieren können. Ich beschreibe kurz die Methode, wie ich sie z. Z. übe:

Das spirochaetenhaltige Ausgangsmaterial wird zerquetscht mittels steriler Sonde an der Glaswand des Nährröhrchens, das bis zu ca. 12 *cm* Höhe mit erstarrtem Pferdeserum gefüllt ist, etwa 4 *cm* tief versenkt, so daß es sich an der Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel der Serumsäule befindet. Sobald im Impfkanal eine deutliche Verflüssigung konstatiert wird, was meist nach 4 oder 5 Tagen der Fall ist, wird diese Verflüssigung abgegossen und 70%iger Alkohol aufgefüllt, der ca. 10 Minuten einwirkt und während dieser Zeit einmal erneuert wird. Das Impfstück wird beim Abgießen manchmal mit aus der Kultur entfernt. Darauf wird der Alkohol durch sterilisiertes destilliertes Wasser ersetzt, an dessen Stelle wiederum nach ca. 10 Minuten steriles Paraffinöl tritt. Etwa am 10. bis 12., bis 15. Tage ritze ich die Kulturröhrchen dicht unterhalb der Stelle, wo das Ausgangsmaterial lag, mit einer Feile an, reibe das Glas energisch mit Alkohol ab und ziehe es einige Sekunden durch die Bunsenflamme. Die Stelle, an welcher die Serumsäule abgetrennt werden soll, muß soweit von dem unteren Pol des Impfkanals entfernt sein, daß bei dem nun folgenden Durchschlagen des Röhrchens nicht etwa das Paraffin ausfließen kann. Zur Untersuchung benutze ich allein den unteren abgeschnittenen Teil, aus dem ich die feste Serumsäule auslöse. In einer sterilen Petrischale wird diese mit einem sterilen Messer durch Querschnitte in ca. 0·5 *cm* breite Scheiben zerlegt. Bei reichlichem Spirochaetenwachstum sind diese Scheiben milchigweiß getrübt, ist das Aussehen dunkler oder gar schmutziggrau, so finden sich meist bakterielle Verunreinigungen neben Spirochaeten. Spirochaetenhaltige Kulturen verbreiten stets den bereits bei den Mischkulturen erwähnten charakteristischen Geruch. Zur Prüfung des Materials entnehme ich von der Schnitt-

fläche einer Scheibe mit der ausgeglühten Platinöse ein kleines Stückchen festen Nährbodens, sowie ich es eben mit der Öse ausbrechen kann, lege es unter ein Deckglas und drücke es zwischen Fließpapier so breit als möglich. Bei positivem Befund zeigt sich der feste Nährboden bei Dunkelfeldbetrachtung von zahllosen Spirochaeten durchsetzt, die zum größten Teil in lebhafter peitschender Bewegung sind, als wenn sie sich aus ihrem Milieu freimachen wollten; auch Ortsbewegung beobachtet man im festen Nährboden. Wo der Nährboden Risse zeigt, sieht man dunklere Felder, in denen sich Pallidae in außerordentlich lebhafter charakteristischer Bewegung finden, am Rande ragen aus dem festen Nährboden einzelne Exemplare mit dem einen Ende in die dunkleren, wie ein See imponierenden Teile hinein und zeigen mit diesen Teilen eine große Mobilität. Das Spirochaetenwachstum ist in den Scheiben, welche dem Ausgangsmaterial am nächsten sind, am üppigsten und nimmt an Menge nach abwärts ab, ist aber auch noch tief unten in der untersten Kuppe der Kultur meist sehr reichlich.

Hat die Dunkelfelduntersuchung keine bakteriellen Beimengungen gezeigt, so erfolgt die Weiterimpfung in der Weise, daß eine Öse festen Nährbodens schnell in ein frisches Nährröhrchen gestoßen wird, wiederum an der Glaswand entlang bis zur Grenze zwischen oberem und mittlerem Drittel. Nun erfolgt eine kurze Bewegung mit der Nadel nach der Achse des Nährbodens, das Impfmaterial schlüpft aus der Öse und liegt versenkt an der gewünschten Stelle. Überschichtung mit sterilem Paraffinöl, Verschluß durch Wattestopfen und Gummikappe.

Im hellen, gut durchsichtigen Nährboden beobachtet man in den nächsten Tagen vom Impfkanal und besonders vom Impfstück ausgehendes wolkiges, hauchartiges mattes Wachstum, das seitwärts und abwärts fortschreitet. Dieses Wachstum ist in den ersten Tagen bei Tageslicht kaum wahrnehmbar, bei durchfallendem künstlichen Licht, z. B. vor einer elektrischen Glühbirne, aber doch deutlich zu erkennen. In den ersten Tagen entwickelt sich außerdem um das Impfstück ein ganz kleiner Hof, der aus einer zunächst minimalen Verflüssigung des Nährbodens besteht. Am 10. bis 11. Tage ist das Wachs-

tum in der Regel schon weit nach unten fortgeschritten, es ist dichter geworden und dementsprechend etwas leichter zu erkennen. Fig. 3 ist die Zeichnung einer Reinkultur am 11. Tage nach der Impfung. Manchmal findet das Wachstum in den Reinkulturen jedoch erheblich langsamer statt und erst nach 2 bis 3 Wochen reicht die Trübung bis in die untersten Teile der Serumsäule. Bei alten Reinkulturen, etwa von der 5. bis 6. Woche ab, sieht man manchmal Risse im Nährboden, zwischen denen sich etwas Flüssigkeit findet. Manchmal sammelt sich auch auf der Oberfläche allmählich etwas Flüssigkeit an. Diese Flüssigkeit ist hellgelb, vollkommen klar und durchsichtig, unterscheidet sich also schon durch ihr makroskopisches Aussehen von der Verflüssigung in einer Mischkultur, die stets insensiv trüb und schmutziggrau ist. Mikroskopisch enthält die beschriebene Flüssigkeit in älteren Reinkulturen bewegungslose oder wenig bewegliche Spirochaeten und kleinste, eben sichtbare Pünktchen in Brownscher Molekularbewegung. Derartige kleine Gebilde hat auch W. H. Hoffmann erwähnt. Er schreibt darüber: „Auch im Dunkelfeld sieht man in der Reinkultur zwischen den Spirochaeten zahlreiche, lebhaft bewegliche kleinste, runde Körnchen, die viel kleiner sind als Kokken.“ Hoffmann glaubt an die Möglichkeit einer Beziehung dieser Gebilde zu den Spirochaeten. Daß es sich tatsächlich nicht etwa um Mikrokokken handelt, kann man leicht durch die mikroskopische Untersuchung gefärbter Ausstriche sicherstellen.

Waren trotz der Dunkelfeldprüfung, die natürlich keine absolut zuverlässige ist, andere entwicklungsfähige Keime in den bei der Weiterzüchtung verimpften Nährbodenteilchen enthalten oder sind solche etwa bei dem Auslösen der Serumsäule, dem Zerschneiden usw. hinzugetreten, so sieht man im Impfkanal sehr bald Bakterienkolonien und eventuell Verflüssigung. Die „Reinigung“ der Kulturen muß dann in der oben geschilderten Weise weiterhin versucht werden.

Bei der Weiterimpfung reinen Materials müssen immer möglichst große Serien angelegt werden, da bei weitem nicht jedes Röhrchen anzugehen pflegt.



Das Wachstum in einem Röhrchen bezeichne ich als sicher rein, wenn weder im Dunkelfeld noch im gefärbten Ausstrich andere Bakterien neben Spirochaeten gefunden werden, wenn die Weiterimpfung rein gelingt, und wenn die Übertragung auf andere Nährböden kein Wachstum anderer Keime zeitigt.

Über die Herstellung des von mir jetzt verwendeten Nährbodens will ich noch einige Angaben machen.

Ich erwähnte bereits, daß ich keine Gelegenheit habe, durch Venenpunktion unter aseptischen Kautelen das Pferdeblut zu entnehmen. Auch die Vorbereitung der Gegend der Stichwunde beim Schlachten durch mechanische Reinigung und Desinfektion ist hier aus äußeren Gründen nicht durchführbar. Ich muß also von vornherein mit einer erheblichen Verunreinigung des Blutes rechnen und deshalb sorgfältigste Sterilisierung des Serums versuchen. In den gebrauchsfertigen Nährböden finde ich stets Bakterienleiber. Ich sterilisiere jetzt zunächst an 3 auf einander folgenden Tagen je 2 bis 3 Stunden im Wasserbade bei 58°. Darauf kommen die Nährröhrchen 48 Stunden in den Brutschrank und werden dann wiederum 2mal 2 bis 3 Stunden im Wasserbade bei 58° gehalten. Zum Schlusse wird die Temperatur allmählich erhöht, bis der Nährboden zur gewünschten Festigkeit erstarrt. Von den nunmehr fertig gestellten Nährböden werden nur die verwendet, die nach Prüfung im Brutschrank kein makroskopisch erkennbares Bakterienwachstum zeigen. Die Reaktion des Nährbodens ist schwach alkalisch.

Um die bereits vor der Nährbodenbereitung in das Pferdeblut hineingelangten Keime auszuscheiden, habe ich das Serum vor der Sterilisierung durch Berkefeldfilter gehen lassen, machte aber die Beobachtung, daß in den so gewonnenen Nährröhrchen das Spirochaetenwachstum sehr kümmerlich war oder ganz ausblieb, so daß ich von dieser Vorbereitung des Nährbodens wieder abgegangen bin. Vielleicht ist gerade die Anwesenheit der Bakterien, ihre Umsetzungsprodukte im Nährboden oder ihre Zerfallsprodukte bei der Sterilisierung von großer Wichtigkeit für das Fortkommen der Spirochaeten, und demnach das, was ich für eine Misere bei der Nährbodenbereitung halte, die conditio sine qua non.



Mühlens hatte die Beobachtung gemacht, daß in einem Nährboden, der aus Pferdeserumklümpchen mit überschichteter Bouillon bestand, bei Anwesenheit eines „anscheinend stark sauerstoffbedürftigen Bakteriums“ in den Serumklümpchen die Spirochaeten üppig wuchsen, während andere Röhrchen, die gleichfalls mit Spirochaeten beimpft waren, aber dieses Begleitbakterium nicht aufwiesen, steril blieben. Er isolierte darauf dieses Bakterium, verwendete es bei weiteren Versuchen als „Zusatz III“ und konnte dann auch in gewöhnlicher Bouillon, die er 2 bis 3 Tage vorher mit diesem Zusatz beimpft hatte, Spirochaetenwachstum gewinnen. Welche Rolle dieses Zusatzbakterium spielte, ob es durch seine Sauerstoffaufnahme die notwendige Anäerobiose schuf oder ob es durch seine Stoffwechselprodukte bzw. durch Umsetzung des Nährmediums den Boden für das Spirochaetenwachstum erst brauchbar machte, läßt Mühlens zunächst dahingestellt. Mit Hilfe dieses Zusatzes III erhielt Mühlens auch Spirochaetenwachstum in erstarrtem Kaninchenserum aus einem Kaninchen-Primäraffekt des Hodens, nachdem er vorher wiederholt vergeblich versucht hatte, aus luetischen Veränderungen beim Kaninchen Spirochaetenwachstum zu gewinnen.

Hoffmann glaubt, daß es zur Förderung des Spirochaetenwachstums der Anwesenheit lebender Bakterien bedarf, weil er bei Zusatz sowohl abgetöteter Bouillonkulturen wie von Bouillonkulturen, die durch Bakterienfilter gegangen waren, also nur noch die von ihnen erzeugten Stoffe enthielten, keine nennenswerte Wachstumsförderung beobachtete.

Mein durch das Berkefeldfilter gegangenes Serum enthielt die von den Bakterien erzeugten Stoffe und erwies sich als wenig brauchbar, was Hoffmanns Beobachtungen entspricht; der nicht filtrierte, nur Bakterienleichen führende Nährboden war aber immer ausgezeichnet zur Spirochaetenzüchtung geeignet, so daß es nur auf die Anwesenheit der Bakterienzellen als solcher anzukommen scheint, gleichgültig, ob sie lebend oder tot sind.

Ich stimme jedenfalls mit Mühlens und Hoffmann darin überein, daß bei Gegenwart von Begleitbakterien irgendwo im Nährboden das Spirochaetenwachstum am allerüppigsten ist.



Bei der von mir oben geschilderten Methode der Reinzüchtung ist die Schnelligkeit und Massenhaftigkeit des Pallidawachstums, solange noch im Impfkanal andere Keime gedeihen, viel ausgesprochener als in den vollkommen reinen Kulturen, wenn auch bei diesen das Resultat bezüglich Menge der Spirochaeten nichts zu wünschen übrig läßt.

4. Schlußbetrachtungen über die verschiedenen Züchtungsmethoden. Die Vermehrung der Spirochaete pallida ist nach den obigen Ausführungen auf verschiedenen Nährböden möglich. Auffallend bleibt, daß die verschiedenen Experimentatoren mit gleichen Kulturmedien nicht die gleichen Resultate erhalten konnten. Uhlenhuth hat in Pferdeserum niemals Spirochaetenwachstum erzielen können, ich selbst habe mich wiederholt vergeblich bemüht, in Pferdeserum-Agar nach Mühlens eine Kultur zu gewinnen, Noguchi führt das erstarrte Pferdeserum unter den zur Spirochaetenzüchtung völlig unbrauchbaren Kulturmedien auf und hält den Zusatz von frischen Gewebsstücken zu seinem Nährboden für das punctum saliens. Für meine Mißerfolge mit Pferdeserum-Agar habe ich keine Erklärung; vielleicht ist mir die Herstellung des richtigen, den Spirochaeten zusagenden Nährbodens nicht gelungen.

Daß Noguchi keine Mischkulturen in Pferdeserum erhalten hat, liegt daran, daß er als Ausgangsmaterial ausschließlich syphilitisches Substrat vom Kaninchen benutzte. Die Züchtung aus tierischem Material in reinem Pferdeserum scheint in der Tat großen, noch nicht aufgeklärten Schwierigkeiten zu begegnen, sie ist aber nicht unmöglich, wie ich durch 2 positive Versuche, von denen schon weiter oben berichtet worden ist, nachgewiesen habe, und was auch Hoffmanns erfolgreiche Rückimpfung auf Pferdeserum aus mit Reinkultur erzeugter Orchitis beim Kaninchen beweist. Es mag sein, daß die aus tierischem Gewebe stammenden Pallidae bei Anwesenheit von Stückchen frischer Niere oder Hoden normaler Kaninchen im Nährboden zuverlässiger und besser gedeihen, unbedingt notwendig ist solch Zusatz aber sicherlich nicht. Meine Kulturen ließen jedenfalls bezüglich Üppigkeit des Pallidawachstums bei der Methode Schereschewskys nichts zu wünschen übrig.



Noguchis Behauptung, daß weder Bruckner und Galasesko, noch ich selbst, „eine zweite Fortzüchtung der Stämme in irgend einem Nährboden erhalten konnten", entspricht nicht den Tatsachen. Bereits in einer Publikation in der Deutschen medizinischen Wochenschrift 1911 Nr. 15 habe ich meine Technik der Weiterzüchtung einer Stammkultur kurz beschrieben. Daß die Gewinnung beliebiger Pallida-Generationen leicht und fast regelmäßig gelingt, hat schon vorher Schereschewsky angegeben und in der Möglichkeit der Übertragung von Röhrchen zu Röhrchen gerade den großen Vorzug des Pferdeserum-Nährbodens gegenüber dem Aszites-Nährboden erblickt.

Die Deutung der erfolgreichen Übertragung von Kulturspirochaeten auf Kaninchen durch Bruckner und Galasesko und durch mich im Gegensatz zu den vergeblichen Versuchen von Mühlens und Schereschewsky dahin, daß „die lebenden Spirochaeten sich wirklich in dem Nährboden vermehrten, aber ihre Virulenz nur Dank der Anwesenheit von Schankergewebe noch gut erhalten haben", wird Noguchi nicht aufrecht erhalten können, wenn er erfährt, daß die experimentelle Hodensyphilis beim Kaninchen durch Bruckner und Galasesko nicht — wie er irrtümlich berichtet — mit einer „ersten Generation im Schereschewskyschen Nährboden, noch die originalen syphilitischen Gewebe enthaltend" gewonnen wurde, sondern mit einer zweiten Kulturpassage, und daß auch von mir mit höheren Kulturgenerationen erfolgreich geimpft worden ist.

Die Pathogenität der gezüchteten Spirochaete kann deshalb unmöglich durch die Anwesenheit solchen Gewebes bedingt sein, ebensowenig wie die Züchtungsmöglichkeit überhaupt davon abhängig ist.

Mühlens und Hoffmann haben in ihren Arbeiten über manche interessante Kultivierungsversuche auf den verschiedensten Nährböden berichtet, von denen ich nur die erfolgreiche Züchtung in reinem Agar ohne Serumzusatz anführen will. In diesem Medium wuchs die Pallida, ohne eine Trübung hervorzurufen und ohne den „fauligen" Geruch zu verbreiten. Diese beiden Eigenschaften sind also — wie Hoffmann schließt —



an das Serum gebunden. Eine beliebig wiederholte Übertragung auf Agar war aber nicht möglich. Auch die erfolgreiche Verwendung eines von Martini angegebenen Nährbodens, der aus Bouillon mit defibriniertem Rinderblutzusatz besteht, sei erwähnt. Hierin wuchsen die Spirochaeten nach 8 Tagen als „1 bis 2 *mm* hohe weißliche Schicht".

Ich selbst machte noch folgende Beobachtung: Um spirochaetenhaltigen Pferdeserumnährboden auf „Reinheit" zu prüfen, versenkte ich Stückchen desselben u. a. in Nährbouillon; einen Teil der beschickten Röhrchen überschichtete ich hoch mit sterilem Paraffinöl, um anaërobe Bedingungen zu schaffen. Stets fand ich schon nach 2 Tagen in der Bouillon bei Dunkelfelduntersuchung zahlreiche lebhaft bewegliche Spirochaeten. Ich glaube nicht, daß diese in der Bouillon gewachsen waren, neige vielmehr zu der Auffassung, daß es sich um Exemplare aus dem versenkten spirochaetenreichen Serumstückchen handelte. Immerhin beweist diese Beobachtung, daß sich die Pallida in Bouillon eine Zeitlang im lebenden Zustand hält.

Zusammenfassend kann ich sagen: Die Züchtung der Syphilisspirochaete auf künstlichem Nährboden in Mischkultur ist verhältnismäßig leicht, die Isolierung ist jedoch nach allen bisher erfolgreich ausgeführten Methoden mit ziemlich großen Schwierigkeiten verbunden. Die optimalen Bedingungen zur Reinzüchtung des Syphiliserregers sind noch nicht endgültig festgestellt. Es ist nicht einmal sicher, daß die Spirochaete pallida streng anaërob ist; jedenfalls geht aus einer Reihe von Beobachtungen hervor, daß der einmal kulturell gewonnene Erreger gegen Sauerstoff keineswegs übermäßig empfindlich zu sein scheint.

5. Zur Morphologie der Kulturspirochaete. Form und Beschaffenheit der Spirochaete pallida schildern Schaudinn und E. Hoffmann kurz nach ihrer Entdeckung (vergl. Deutsche med. Wochenschr. 1905, Nr. 18) wie folgt:

„Die in den syphilitischen Krankheitsprodukten gefundene Spirochaete pallida stellt ein äußerst zartes, im Leben sehr schwach lichtbrechendes, lebhaft bewegliches (die Bewegungen im Leben sind die für die Gattung Spirochaete gegenüber Spirillum charakteristischen 3 Arten: Rotation um



die Längsachse, Vor- und Rückwärtsgleiten und Beugebewegungen des ganzen Körpers) und daher schwer wahrnehmbares[1]) spiralig gewundenes, lang fadenförmiges, an den Enden zugespitztes Gebilde dar. Die Länge schwankt zwischen 4 und 14 μ, die Breite ist fast unmeßbar dünn, höchstens bis zu $^1/_4$ μ bei den dicksten Individuen. Die Zahl der Windungen wechselt zwischen 6 bis 14. Charakteristisch für diese Art gegenüber der anscheinend nur auf der Oberfläche der Genitalien und in den oberflächlichen Gewebsschichten bei Genitalläsionen lebenden Spirochaeten ist die Art der Windungen. Sie sind bei der Spirochaete pallida nicht nur stets zahlreicher, sondern auch sehr eng und steil, korkzieherartig, während sie bei der Spirochaete refringens flach, weit, wellenartig erscheinen. Außer der Differenz im Lichtbrechungsvermögen und in der allgemeinen Konfiguration fällt die Spirochaete pallida neben allen bisher bekannten Spirochaeten durch ihre außerordentlich geringe Färbbarkeit mit allen den Farbstoffen auf, welche sonst mit Erfolg zur Darstellung dieser Mikroorganismen verwendet werden."

Die Färbung gelang den Entdeckern bekanntlich am deutlichsten mit der sehr intensiven Giemsaschen Eosin-Azurmischung, mit der auch heute noch am besten gefärbte Präparate hergestellt werden. Dieser Beschreibung der morphologischen Beschaffenheit des Syphiliserregers ist auch jetzt nichts Wesentliches hinzuzusetzen.

Ich stehe nicht an, zu behaupten, daß Kulturspirochaeten, die im lebenden Zustande beobachtet alle oben geschilderten Eigentümlichkeiten ausnahmslos aufweisen, eben Spirochaetae pallidae sind. Die Spirochaete refringens ist doch wirklich so ganz anders gestaltet, daß dem geübten Untersucher kaum Verwechslungen unterlaufen werden. Die so oft zitierten „Übergangsformen" mögen ohne weiteres zum Refringenstyp gerechnet werden. Auch die Möglichkeit einer Verwechslung mit der Spirochaete dentium ist unwahrscheinlich, falls das Ausgangsmaterial, wie bei allen meinen Versuchen, nicht aus Veränderungen im oder am Munde stammt. Die einzige Spirochaete, die von der Pallida überhaupt kaum zu unterscheiden sein soll, die Spirochaete pertenuis, die Erregerin der Framboesia tropica, kommt in unseren Gegenden kaum je in Frage.

Bei den Kulturspirochaeten haben wir es außerdem stets mit Unmengen gleicher Exemplare zu tun, so daß wir nicht in die Verlegenheit kommen, entscheiden zu müssen, ob unter

[1]) d. h. im frischen Deckglaspräparat bei gewöhnlicher Beleuchtung.

allen möglichen Spirochaetenformen diese oder jene eine Pallida ist, wie es bei Abstrichpräparaten aus Mundläsionen der Fall zu sein pflegt.

Form und Bewegung der Kulturspirochaeten können nur zu der Zeit richtig beurteilt werden, wo die Kultur auf der Höhe ihrer Entwicklung steht. Dann gleichen sie vollkommen denen sicherer Pallidae aus frischem menschlichen Material unmittelbar nach der Entnahme. Die Ortsbewegung kann natürlich im festen Nährboden keine so ausgesprochene sein, wie außerhalb desselben, obgleich sie auch dort zu beobachten ist. Wo die Spirochaeten in Rissen im Nährboden freiliegen, zeigen sie die rotierenden, oft wie in Gelenken knickenden lebhaften Bewegungen und ziehen wie Fischschwärme rasch durch das Gesichtsfeld. Die Beweglichkeit im wachsumrandeten Dunkelfeldpräparat bleibt nicht immer gleich lange Zeit bestehen. Im Präparat einer aus tertiärem Material gewonnenen Mischkultur habe ich die Spirochaeten während 28-tägiger Beobachtung charakteristisch beweglich gefunden; allerdings ließ die Intensität der Bewegungen gegen Ende der Beobachtungszeit erheblich nach. 3 bis 4 Tage lang kann man fast regelmäßig Beweglichkeit außerhalb der Kultur beobachten. Diese Zeit läßt sich verlängern, wenn die Präparate im Brutschrank aufbewahrt werden. Im festen Nährboden liegen die Spirochaeten manchmal so dicht bei- und durcheinander, daß das Ganze den Eindruck eines wimmelnden Haufens macht. Dabei sind die einzelnen Exemplare gerade gerichtet, verhältnismäßig selten sieht man Pallidae, die sich zu einem Ring geschlossen haben oder eine Schleife bilden. Auffallend häufig konnte ich die bekannten V- und Y-Formen beobachten, deren Gabeln heftig gegeneinander schlugen; auch zopfartige Verflechtung von Spirochaeten, sowie sich knäuelförmig zusammenballende und rapide wieder zur Geraden aufrollende Exemplare wurden gesehen.

Eine Beobachtung scheint mir noch erwähnenswert. In freien Stellen des Präparats, wo sich die Spirochaeten zunächst einzeln lebhaft durcheinander bewegen, tritt nach einigen Tagen nach Abnahme der Beweglichkeit Bildung großer Haufen ein (Agglomeration oder Agglutination), nur einzelne Exemplare



bleiben frei liegen. Bild 2 auf Tafel VI zeigt solche Haufenbildungen am 5. Tage nach Anfertigung des Präparats.

Große Unterschiede in der Länge der einzelnen Exemplare derselben Kultur habe ich nicht beobachtet. Die Zahl der Windungen differierte kaum um mehr als 6 bis 8; zeitweise hatte ich Präparate, in denen die Erreger wie abgemessen gleichlang schienen. Ungewöhnlich lange Spirochaeten mit 36 und noch mehr Windungen sah ich häufig in Kulturen von 12 bis 15 Tagen Alter und dann meist in sehr großer Zahl im Präparat. Obgleich ich solche Exemplare lange Zeit beobachtete, gewann ich nie den Eindruck, daß sie sich aus aneinander gereihten kürzeren Individuen zusammensetzten.

Zu der Frage, ob die Spirochaeten sich durch Quer- oder Längsteilung vermehren, kann ich nicht Stellung nehmen da ich einen Teilungsvorgang nie unter meinen Augen vor sich gehen sah. Der Umstand, daß die ungewöhnlich langen Formen in den Kulturen nach einigen Tagen größtenteils wieder verschwinden, deutet auf Querteilung hin. Es scheint mir wenigstens gezwungen, anzunehmen, daß lange Exemplare durch Aneinanderrücken kürzerer Individuen nur zu gewissen Zeiten zu Stande kommen, und daß dieses Phänomen dann auch gleich bei der Mehrzahl der in der Kultur enthaltenen Spirochaeten auftritt, dazu noch im festen Nährboden, der doch einer zielbewußten Bewegung der Einzelexemplare nicht unbedeutenden Widerstand entgegensetzt.

Die nach Giemsa gefärbten Kulturspirochaeten zeigen den charakteristischen rötlichen Farbenton, der im Gegensatz zu dem mehr bläulichen Farbton anderer Spirochaetenarten von differentialdiagnostischer Bedeutung ist. Während im lebenden Präparat die gerade gerichteten Exemplare vorwiegend beobachtet werden, finden sich im gefärbten Ausstrich die kühnsten Formen. Ich habe dieselben Präparate, die ich sorgfältigst im Dunkelfeld beobachtet hatte, nachträglich nach Giemsa gefärbt, und war oft erstaunt, wie sonderbar aussehende Gebilde ich wiederfand, die ich „lebend“ nicht gesehen hatte. Ganz abgesehen von allen nur denkbaren Verbiegungen und Verschlingungen waren bisweilen manche Exemplare ganz regelwidrig flach gewunden und selbst zu wenig gekrümmten, fast



geradlinigen Fäden (formes rectilignes) verwandelt; allerdings zeigten auch diese den für die Pallida charakteristischen rötlichen Farbton. Derartige Formveränderungen können nur beim Trocknen bzw. beim Fixieren der Ausstriche zu Stande gekommen sein. Trotzdem ich also weiß, daß so aussehende Spirochaeten Pallidae sein können, würde ich mich doch scheuen, auf Grund eines Präparats, das aus einer verdächtigen Veränderung zum Zwecke des Syphilisspirochaetennachweises hergestellt worden ist, bei ausschließlicher Anwesenheit solcher Formen die Diagnose Lues zu stellen.

An den Spirochaetenfäden finden sich bisweilen knötchen- oder spindelförmige, gut und gleichmäßig tingierte Verdickungen, die entweder irgendwo im Verlauf oder an einem Ende sitzen. Auch im Dunkelfeld sah ich derartige „Auftreibungen". Solche Gebilde des Spirochaetenleibes hat zuerst Herxheimer beschrieben und als Kerne und Zentrosomen gedeutet. Noguchi beobachtet sie ebenso wie ich in Reinkulturen. Wohl zu unterscheiden davon sind größere und ungleichmäßig gefärbte kuglige Stellen im Verlauf der Pallida, die wahrscheinlich Aufrollungen oder Schleifenbildungen entsprechen.

C. Tierversuche mit Kulturspirochaeten.

Als ich gemeinsam mit Herrn Prof. Grouven die ersten Impfversuche beim Tier mit Pallida-Mischkulturen anstellte, lagen bereits Berichte über erfolglose Impfungen bei Affen verschiedenster Art, auch Anthropoiden, sowie bei Kaninchen und Mäusen von Schereschewsky, Mühlens und Levaditi vor, so daß die Tierpathogenität der Kulturspirochaeten überhaupt bezweifelt wurde. Bei den Versuchen dieser Autoren war zunächst eine örtliche Haftung des Virus an Auge, Haut (meist Augenbraue) oder Hoden beabsichtigt; ohne Resultat. Im Jahre 1910 gelang es aber Bruckner und Galasesko, durch Impfung mit Schereschewskyscher Spirochaete-Pallida-Kultur (2. Passage) in den rechten Hoden eines Kaninchens nach einer Inkubationsdauer von 60 Tagen in beiden Hoden Infiltrate zu erzeugen; die Hoden waren von einem „gelatinösen



Ödem" eingehüllt, in welchem sich durch Punktion große Mengen Pallidaspirochaeten nachweisen ließen. Durch diesen Versuch war die Pathogenität künstlich gezüchteter Spirochaeten erwiesen, das Auftreten von Infiltraten im nichtgeimpften linken Hoden deutete außerdem auf eine Generalisierung der Lues beim Versuchstier hin. Im April 1911 war ich selbst in der Lage, über „syphilitische Allgemeinerkrankung beim Kaninchen durch intrakardiale Kulturimpfung" zu berichten. Bei dieser, meiner ersten erfolgreichen Impfung mit einer Mischkultur hatte ich eine erste Generation benutzt. Ich machte mir damals selbst den Einwand, daß ich meinen Erfolg vielleicht nicht im Nährboden neuentstandenen Spirochaeten zu verdanken hatte, sondern nur den im Pferdeserum lebend und virulent gebliebenen Spirochaeten des Ausgangsmaterials. Diese Deutung hatte aber von vornherein nicht viel Wahrscheinlichkeit für sich. Daß in der Ausgangskultur wirklich zahllose Pallidae neu entstanden waren, ging aus der Tatsache hervor, daß in dem verflüssigten Nährboden in jeder Öse entnommenen Materials zahllose Spirochaeten gefunden wurden, Mengen, wie sie selbst bei den spirochaetenreichsten Präparaten von menschlichem Substrat nicht annähernd beobachtet werden. Zudem hatte ich bei meiner ersten erfolgreichen Impfung das Ausgangsmaterial am Boden der Kultur nicht benutzt, auch gar nicht benutzen können, weil die feine Injektionsnadel für den Detritus nicht durchgängig war. Ich glaubte deshalb, für die Erklärung meines ersten Impferfolgs im Gegensatz zu den zahlreichen Mißerfolgen anderer Autoren 3 Punkte in Betracht ziehen zu müssen: 1. die von mir verwandte große Menge des Impfmaterials, 2. die hohe Virulenz des Impfmaterials, 3. die intrakardiale Impfmethode.

Im Oktober 1911 konnte ich meinem ersten Bericht über erfolgreiche Kulturimpfung beim Kaninchen einen weiteren über Infektion (auch mit höheren Kulturgenerationen) von 5 anderen Tieren folgen lassen.

Auf Grund meiner heutigen Erfahrungen an einer großen Zahl von Impfversuchen am Tier halte ich die Verabfolgung moglichst großer Mengen Impfmaterials für das Wesentlichste zum Erfolg. Die Virulenz des Impfmaterials wird immer erst der Impfeffekt erweisen. Die gewählte Art der Einverlei-

bung des Virus in den Tierkörper wird die Aufgabe erfüllen müssen, möglichst viele Spirochaeten auf einmal dem Organismus zuzuführen, eine Forderung, der die direkte Einbringung des Impfmaterials in den Blutkreislauf am ehesten zu genügen scheint. Dementsprechend sind einige von mir mit Kulturspirochaeten ausgeführte Hautimpfungen beim Kaninchen ergebnislos verlaufen. Dagegen haben eine Hodenimpfung (bei einem Makakus) und verschiedene Impfungen in den Blutkreislauf (intrakardial und in die Leber) zu klinisch einwandfreien luetischen Erkrankungen mit positivem Spirochaetenbefund geführt. 2 intravenöse Impfungen waren negativ.

Bei den Hodenimpfungen habe ich das Impfmaterial in der Regel in das Parenchym des rechten Hodens injiziert, einige Male auch unter die Tunica vaginalis propria.

Die Impfungen in den Blutkreislauf führte ich meist nach der von Uhlenhuth und Mulzer angegebenen Methode intrakardial aus.

Eine Reihe von Impfungen führte Herr Privatdozent Dr. Igersheimer teilweise mit mir zusammen in die Carotis communis aus. Bei dieser Impfmethode sollten in erster Linie Erscheinungen am Auge hervorgerufen werden. Soweit diese Impfungen zu Allgemeinerscheinungen führten, sind sie im folgenden verwertet. Eine dritte Impfmethode zum Zwecke der Überschwemmung des Blutkreislaufes mit Spirochaeten war schließlich die Injektion des Impfmaterials in die Leber (Prof. Dr. Grouven). Auf diese Weise schien die Möglichkeit gegeben, den Erreger in den Leberkreislauf und auf diesem Wege in die V. cava inferior zu bringen. Wir hofften dadurch Tiermaterial zu sparen, dasselbe wie bei der intrakardialen Impfung, die uns viele Kaninchen kostet, zu erreichen und hatten außerdem den Ausblick, in der für die Ansiedlung von Spirochaetae pallidae bekanntlich günstigen Lebersubstanz wichtige Veränderungen zu finden.

Die von uns geübte intrakardiale Impftechnik ist folgende:

Die möglichst kräftig entwickelten, wenigstens 4 Monate alten Tiere werden in Rückenlage aufgespannt. In der Herzgegend werden die Haare abrasiert oder mit der Schere so weit

entfernt, bis die Thoraxhaut frei sichtbar wird. Durch Inspektion oder Palpation wird die Stelle der stärksten Herzpulsation aufgesucht und nach Desinfektion der Haut genau am linken Sternalrand in dem zugehörigen Interkostalraum mit einer mit feinster Kanüle armierten und vorher mit dem Impfmaterial gefüllten Rekordspritze eingestochen. Ist der linke Ventrikel richtig getroffen, so bewegt sich die Spritze in der Hand mit den Kontraktionen der linken Herzkammer, beim Aspirieren tritt Blut in die Spritze. Sehr langsam wird nun der Inhalt der Spritze injiziert. Die Injektion einer Luftblase wird natürlich sorgfältigst vermieden. Selbst bei wohlgelungener Injektion geht ein großer Teil der Versuchstiere während oder alsbald nach der Einspritzung zu Grunde; meist infolge Blutung in den Herzbeutel, die auch bei Verwendung allerfeinster Kanülen oft nicht ausbleibt. Schwerer Kollaps nach der Injektion wurde meist beobachtet, hielt in einem Falle 2 Stunden an und wurde schließlich durch subkutane Äthergaben beendet.

Die Leberimpfungen wurden von Herrn Prof. Grouven perkutan durch Einstich dicht unterhalb des rechten Rippenbogens ausgeführt, in einem Falle wurde die Leber durch Laparotomie freigelegt und in die Lebersubstanz tief injiziert. Dieses Tier, das mit 1 *ccm* einer sehr spirochaetenreichen Mischkultur III. Generation geimpft war, kam jedoch schon nach 11 Tagen zum Exitus, obgleich die Operationswunde reaktionslos verheilte. Auf der Oberfläche der Leber fand sich entsprechend der Injektionsstelle ein pfennigstückgroßer Abszeß, durch dessen Wand schmutzig graubrauner Inhalt durchschien. Bei Inzision entleerte sich eine Flüssigkeit gleicher Färbung, in der im Dunkelfeld keine Spirochaeten nachgewiesen werden konnten. Bei einem anderen perkutan in die Leber mit Mischkultur II. Generation geimpften Kaninchen, das am 15. Tage nach der Injektion verendete, fanden sich an Leber und Peritoneum keinerlei makroskopische Veränderungen; das Impfmaterial war also, ohne eine örtliche Reaktion hervorzurufen, in den Blutkreislauf übergegangen. Die gleiche Beobachtung wurde bei dem unten erwähnten Kaninchen 55 gemacht.

Das zu den verschiedenen Impfungen verwendete Material wurde stets unmittelbar vor der Injektion auf Reichhaltigkeit,

Typ und Beweglichkeit der Spirochaeten geprüft. Wir injizierten soviel als möglich. Bei unserem ersten erfolgreich geimpften Kaninchen gaben wir 4 (!) *ccm* verflüssigter Mischkultur intrakardial. Später sind wir bei Impfungen in die Blutbahn wegen der großen Tierverluste bis auf $^1/_2$ *ccm* heruntergegangen, nicht selten auf Kosten des Erfolges.

Außer Kaninchen wurde von uns ein Makakus rhesus in den Hoden mit Kulturspirochaeten geimpft, dessen Krankengeschichte weiter unten folgt, und ferner ein junges Kätzchen (intrakardial), bei dem wir jedoch innerhalb 9 Monaten keine Krankheitserscheinungen beobachtet haben.

Ich lasse zunächst die Protokolle über die erfolgreich geimpften Tiere folgen.

Kaninchen 51. Albino, ausgewachsen, weiblich, zur Zeit tragend 1./XII. 10. mit 4 *ccm* spirochaetenreicher verflüssigter Kultur B 2 intrakardial geimpft. Die Aspiration des Bodensatzes der Kultur in die Injektionsspritze wird vermieden. 10./XII. 10. wirft 4 ausgetragene kräftige Albinos. 2./III. 11. Das Tier zeigt an der Innenfläche beider Löffel ein kleinpapulöses, spärliches Exanthem, ein derbes, papulöses Infiltrat an der Druckstelle des Nummerknopfrandes im Ohr, strichförmige Infiltrate im Verlauf einzelner feiner Ohrvenen (Spirochaetenembolie?). Im Dunkelfeld zeigt das Reizserum einer Papel Spirochaetae pallidae, ebenso Ausstriche nach Giemsa gefärbt, auch im Schnitt (Silberimprägnation) Spirochaetae pallidae nachweisbar. Bis 20./III. 11. status idem. An diesem Tage wird festgestellt: Vermehrung der papulösen Effloreszenzen auf der Innenfläche beider Löffel, fortgeschrittene strichförmige Infiltrate im Verlauf der Ohrvenen, zahlreiche bis linsengroße derbe Infiltrate am freien Rand beider Löffel, ganz vereinzelte stecknadelkopfgroße, zum Teil leicht schuppende Papeln auch auf der Außenseite der Löffel. An der linken Löffelwurzel ein pfennigstückgroßes, mit dicker Kruste bedecktes Infiltrat. Auf dem Nacken des Tieres in einem Gebiet von Kleinhandtellergröße Haarausfall, daselbst ein klinisch typischer ulzero-serpiginöser Herd, vereinzelte papulo-pustulöse Effloreszenzen auf dem ganzen Rücken. Im Ausstrich verschiedener Effloreszenzen sowohl im Dunkelfeld wie im Giemsapräparat Spirochaetae pallidae. Am selben Tage wird uns vom Wärter der Tiere mitgeteilt, daß er bei Reinigung des Käfigs am 18. März im Unrat verscharrt Föten gefunden hat, die er zu unserem lebhaften Bedauern in Unkenntnis der eventuellen Wichtigkeit dieses Fundes beseitigt hat. 29. März. Erscheinungen in Rückbildung, Krusten überall abgefallen. Eine Anfang März in erstarrtes Pferdeserum versenkte Papel der Löffelhaut hat kein Spirochaetenwachstum gezeitigt. Die minimale Verflüssigung der obersten Nährbodenschicht enthielt bei Dunkelfeldbetrachtung nur kleinste spärliche Kokken. 6./IV. 11. Beginn mit Vakzi-



nationsversuchen.[1]) 7./IV. 11. Im Dunkelfeldpräparat von der Druckpapel im Löffel unbewegliche und gut bewegliche durchaus typische Pallidae. Anfang Mai 1911 frei von Erscheinungen. 19./VI. 11. Rezidiv, namentlich wieder in Form eines papulösen Exanthems und strichförmiger bis bleistiftdicker Infiltrate im Verlauf von Löffelvenen und einzelner papulopustulöser Effloreszenzen auf dem Rücken. Anfang August 1911 waren die Rezidiverscheinungen sämtlich verschwunden. Das Tier hat während der Beobachtungszeit mehrere Male geworfen. Nur die 10 Tage nach der Impfung geborenen Jungen sind am Leben geblieben, während bei allen späteren Würfen die Nachkommen entweder tot geboren wurden oder bald nach der Geburt starben. In den inneren Organen einiger untersuchter totgeborener Tiere konnten keine Spirochaeten nachgewiesen werden. Die Wassermannsche Reaktion (nach Blumenthal) war am 18./IX. 11., 15./XII. 11. und 7./II. 12. negativ.

Kaninchen 53. Albino, weiblich, 4 Monate alt. 1./IV., 3./IV., 5./IV. 11 vakziniert[1]). 9./IV. 11 mit $1^1/_2$ *ccm* spirochaetenreicher Stammkultur Le B. intrakardial geimpft. Es wird angenommen, daß sich das Tier zur Zeit der Impfung in der sogen. negativen Phase befindet und deshalb einer Impfung leichter zugängig ist. Das mit der gleichen Menge derselben Kultur intrakardial geimpfte Kontrolltier geht unmittelbar nach der Impfung ein. 1./V. 11. Kleinpapulöses Exanthem an der inneren Löffelhaut. 22./V. 11. Exanthem bis auf unbedeutende Reste geschwunden. 30./V. 11. Klinisch typische Iritis specifica sinistra! Augenbefund (Privatdozent Dr. Igersheimer): Ziliare Injektion, hochgradige Hyperämie der Irisgefäße. Pupille enger als rechts, ausgefüllt von dünnem, teilweise noch am Pupillarrand adhärierendem Exsudat. Pupillenreaktion vorhanden. Ophthalmoskopisch: Retinalgefäße vielleicht etwas mehr gefüllt als rechts, sonst o. B., auch in der Peripherie. Rechtes Auge normal. 31./V. 11. Ziliare Injektion noch vorhanden, Hyperämie der Irisgefäße bedeutend zurückgegangen. Von der Exsudatmembran besteht nur noch ein dreieckiger Rest im obersten Teil der Pupille, z. T. noch adhärierend mit dem Pupillarrand (s. Tafel VII, Fig. 4). Ophthalmoskopisch: normal, auch in der weitesten Peripherie. Keine Präzipitate. Rechtes Auge: völlig normal. Am linken Auge in der oberen Übergangsfalte eine blutig imbibierte Partie ohne oberflächlichen Defekt sichtbar. Demonstration im Verein der Ärzte zu Halle a. S. Am selben Abend linker Bulbus von Igersheimer enukleiert. 18./VII. 11. Starker Haarausfall. 26./VII. 11. An der linken Löffelwurzel überlinsengroßes flaches braunrotes Infiltrat mit zentraler Borke. 3./VIII. 11. Infiltrat wieder verschwunden. 14./IX. 11. W. R. positiv (nach Blumenthal). 20./X. 11. Exitus. Bei der Obduktion wurde an den inneren Organen nichts Pathologisches gefunden.

Die eine Hälfte des enukleierten Bulbus wurde von Igersheimer nach Fixierung in Formol histologisch untersucht, die andere Hälfte

[1]) Vgl. Grouven: Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 36.

untersuchte ich selbst auf Spirochaeten mittelst Silberimprägnierung nach Levaditi.

Igersheimer beschreibt den histologischen Befund wie folgt:

„Auf Serienschnitten konnte ich in der Iris eine Infiltration mit Lymphozyten feststellen und diese lymphozytären Einlagerungen fanden sich auch in ähnlicher Menge im Ziliarkörper, im Ligamentum pectinatum und der Zonula Zinni. Sowohl im Winkel der vorderen, als auch der hinteren Kammer waren mäßige Mengen von Lymphozyten aus dem Gewebe ausgetreten. Abgesehen von den Lymphozyten fanden sich in der Iris noch „Kolloidzellen", die möglicherweise Beziehungen zu den Plasmazellen besitzen. Ein geringes Transsudat am Pupillenrand der Iris sowie auf ihrer Vorderfläche vervollständigte das Bild der akuten, im Rückgang begriffenen Entzündung. Interessanter Weise hatte die Entzündung offenbar nicht allein Iris und Corpus ciliare betroffen, sondern es fanden sich auch mehrere retinale, durch einen Flüssigkeitserguß entstandene Herde. Diese Herde lagen zumeist peripher, einer aber auch direkt an der Papille. Sie sind charakterisiert durch ein Auseinanderweichen der Körnerschichten, durch einen Zerfall der Stäbchen und Zapfen und hier und da durch Infiltration von Lymphozyten in die Ganglienzellenschicht. Auf der Innenfläche der Retina sind, besonders wieder peripherwärts, zahlreiche Lymphozyten anzutreffen.

In mehreren Schnitten sind auch tiefe Gefäße, die in das Hornhautparenchym hineinreichen, nachzuweisen, doch lasse ich es dahingestellt, ob es sich dabei um eine beginnende parenchymatöse Keratitis handelt."

In den Levaditi-Präparaten fand ich eine Spirochaete in der Sklera, deren Echtheit kaum zu bezweifeln ist, während ich sonst keine einwandfreien Befunde erheben konnte.

Kaninchen 55. Albino, weiblich, 4½ Monate alt.

19./IV. 1911. 2 *ccm* spirochaetenreiche Stammkultur Kr. 1 perkutan in die Leber injiziert. 3./V. An der Einstichstelle der Bauchhaut kleinpapulöse Erhabenheit. 22./V. Auf der Innenfläche beider Löffel oberflächlich schuppende Papeln, im Dunkelfeld Spirochaetae pallidae +. Durch die Bauchdecken fühlt man unterhalb des rechten Rippenbogens — entsprechend der Gegend der Injektion — mehrere erbsen- bis pflaumenkerngroße, weiche verschiebliche Tumoren. 2./VI. In beiden Leisten kleinerbsengroße Lymphdrüsen. 12./VI. Lymphdrüsen nicht mehr palpabel, Tumoren unterhalb des rechten Rippenbogens unverändert. Getötet. Die gefühlten Tumoren entsprechen vergrößerten Netzdrüsen mit zentraler Erweichung, in denen sich bei Silberimprägnation keine Spirochaeten nachweisen lassen. Leber ohne nachweisbare Veränderungen, Peritoneum überall glatt und spiegelnd, also Residuen der Injektion nicht zu finden.

Kaninchen 57. Weiblich, 5 Monate alt.

22./IV. 1911. Mit 2 *ccm* Kultur M. 2. zweite Generation intrakardial geimpft. Die Kultur war am 9. Januar angelegt, war also bei der Verimpfung bereits 4½ Monate alt. Nach der Injektion 2-stündiger schwerer Kollaps. 10./V. — also nach 18 Tagen — auf der Bauchhaut 3 talergroße, ulzerös zerfallene Infiltrate mit wallartig aufgeworfenen Rändern. Im



Ausstrich aus Randinfiltrat (Giemsafärbung) spärliche, aber in der Form einwandfreie Pallidae. Haarausfall, starke Abmagerung. 17./V. Im Verein der Ärzte, Halle a. S., demonstriert. 27./V. In der linken Leiste wie im Rosenkranz aneinandergereihte, erbsen- bis bohnengroße Lymphdrüsen von Luftkissenkonsistenz. Ulzerationen unter Narbenbildung fast verheilt. 16./VI. Drüsenschwellung geringer. 4./VII. In der linken Leiste nur noch eine deutlich geschwollene Drüse. Mitte September war eine Lymphdrüsenschwellung nicht mehr nachweisbar; Mitte November wurden wieder deutlich geschwollene Drüsen in der linken Leiste gefühlt. Das Tier war dabei in gutem Ernährungszustand, das Fell dicht behaart. 8./I. 1912. Fast vollkommener Haarausfall in der Nackengegend, daselbst ca. fünfmarkstückgroßes ulzero-serpiginöses, mit Krusten bedecktes Infiltrat, 2 papulöse Infiltrate an der Druckstelle des Nummerknopfrandes im linken Löffel, von denen das eine etwas ulzeriert ist, typische spärliche papulöse Effloreszenzen auf der Außenseite des rechten Löffels. An der Mitte des rechten oberen Augenlides beginnt eine Einkerbung nach oben außen und von dieser Stelle an fehlt der ganze mediale Lidrand, an seiner Stelle eine Narbe, die in die Übergangsfalte sich fortsetzt. Auge im übrigen blaß. Allgemeines struppiges Aussehen. In keiner der beschriebenen Veränderungen gelingt der Spirochaetennachweis im Dunkelfeld. 9./II. Das serpiginöse Infiltrat in der Nackengegend ist bis auf eine pfenniggroße krustöse Stelle zurückgegangen (Spirochaeten: —). Der fast totale Haarausfall besteht daselbst noch. Auf der Rückenhaut stehen nur noch spärliche Haare, die Haut selbst ist trocken, schuppend, erscheint ekzematös, die papulösen Infiltrate am linken Löffel sind als solche noch zu erkennen. Das Tier ist hochgradig abgemagert, frißt aber gut. Am rechten Auge haben sich folgende Veränderungen entwickelt: Oberes Lid: noch immer die Auskerbung nach oben außen und der fehlende mediale Lidrand wie früher. Die Haut medial vom inneren Augenwinkel haarlos und leicht narbig. Die Plika sehr stark infiltriert und injiziert. Zwischen Plika und Oberlid eine gelbweiße Masse, die z. T. der Gegend der Übergangsfalte aufgelagert ist, z. T. nekrotisches Gewebe darstellt. Anscheinend handelt es sich um einen ulzerativen Prozeß im medialen Teil der oberen Übergangsfalte. Conjunctiva bulbi stark injiziert. Der ganze mediale Teil der Hornhaut bis weit in die temporale Hälfte hinein wird durch eine graugelbe, in den oberflächlichen Schichten etwas abziehbare Partie dargestellt (eigenartig infiltrierte Ulzeration). Der noch durchsichtige temporale Teil der Hornhaut ist parenchymatös getrübt. Linkes Auge normal, auch ophthalmoskopisch. Spirochaetennachweis im Dunkelfeld gelingt weder von der infiltrierten Plika noch vom Geschabsel des Hornhautbelages. Am selben Tage wird das erkrankte Auge enukleiert. Es zeigt sich, daß die Iris geschwellt und faltig ist, in der vorderen Augenkammer befindet sich 1 *mm* hohes Hypopyon, darüber ein kleiner Blutrest. Nach der Enukleation wird die obere Hornhauthälfte abgetragen, der abgetragene Teil in 3 Stücke zerlegt, von denen 2 in erstarrtes Pferdeserum versenkt werden und eins zwecks Levaditifärbung in 10% Formol



gebracht wird. Auch das obere Lid mitsamt der Plika wird exzidiert, ein kleines Stück der Plika wird in Pferdeserum versenkt. 12./II. Eitrige Sekretion aus den Nasenlöchern, kleine Rhagaden am Introitus nasi beiderseits, im Dunkelfeldpräparat von den Rhagaden Spirochaeten —. 14./II. Tot im Stall. 15./II. Die Obduktion liefert keinen Befund an den inneren Organen. 1./III. Weder die Kultur der Hornhautstückchen noch die des Stückchens der Plika hat Spirochaetenwachstum gezeitigt. In Schnittpräparaten des nach Levaditi behandelten Hornhautstückchens Spirochaeten —.

Die Wassermannsche Reaktion (nach Blumenthal) war am 14./IX. 1911, 15./XII. 1911 und 7./II. 1912 negativ.

Kaninchen 66. Weiblich.

14./VI. 1911. Injektion von 1 *ccm* spirochaetenreicher Mischkultur (Stamm 120 zweite Generation) verdünnt mit 1 *ccm* physiologischer Kochsalzlösung in die rechte Carotis communis. Während der ersten 3 Monate nach der Impfung wurden am Augenhintergrund rechterseits verschiedene Veränderungen gefunden, deren Deutung noch nicht feststeht; an Haut und sichtbaren Schleimhäuten fand sich zunächst nichts. Am 11./IX. wurde folgender Befund erhoben: Bisher, abgesehen von einer gewissen Abmagerung, nichts patholgisches an dem Tier bemerkt. Heute Morgen liegt es auf der Seite, vermag sich nicht aufrecht zu erhalten. Lähmung aller Extremitäten, Sensibilität erhalten, Reflexe eher etwas gesteigert, dann und wann krampfartige Zuckungen. Incontinentia urinae et albi. Bisweilen ausgesprochener Krampf der vorderen Extremitäten, Nackensteifigkeit bei Rückwärtsbewegung des Kopfes. Auf der Bauchhaut findet sich ein kleinhandtellergroßer papulo-pustulöser, serpiginös ausgebreiteter Herd. Am Oberschenkel der rechten Vorderpfote ein pflaumengroßer Tumor mit käsigem zentralen Zerfall. Die Pupillen sind mittelweit, reagieren schlecht auf Licht (wie häufig bei Kaninchen). Im Krampfanfall, der dem am selben Tage erfolgenden Tod vorangeht, werden die Pupillen ganz weit. Ophthalmoskopisch keine Veränderung. Die von Herrn Dr. Stadler vom Pathol. Institut zu Halle a. S. ausgeführte Sektion ergab folgendes: Korrespondierend zu der veränderten Hautstelle am Bauch findet sich an den Bauchdecken schmierig-eitrige Beschaffenheit. Peritoneum glatt und glänzend. Keine Lymphdrüsenschwellung. In den Lungen zahlreiche graugelbe, stecknadelknopf- bis hirsekorngroße embolische Herde. Herzmuskel etwas schlaff, Klappen o. B., Leber o. B. Nieren: an der linken, in der Nähe des Hilus eine Hämorrhagie. Rinde beiderseits etwas trübe, Nierenbecken mit sulziger Masse angefüllt. Im Magen und Darm sehr zahlreiche kleine Blutungen. Im Dünndarm ein größeres Geschwür; Plaques o. B., Nebennieren und Milz o. B., desgleichen Gehirn und Rückenmark.

Die histologische Untersuchung des rechten Bulbus (Priv.-Dozent Igersheimer) zeigte in Serienschnitten keine Herde, nur Zellveränderungen, vor allem homogenisierte Zellen in größerer Zahl in der inneren Körnerschicht (postmortale Veränderungen?).



Die Untersuchung der Randpartien des Hautherdes der Bauchhaut nach Levaditi ergab positiven Spirochaeten-Befund. In den inneren Organen konnten keine Spirochaeten nachgewiesen werden.

Kaninchen 68. Junges männliches Tier.

14./VI. 1911. Mit $^1/_2$ *ccm* sehr spirochaetenreicher Kultur 120, zweite Generation, in die rechte Carotis communis geimpft. Kollaps. 1./IX. Auf der Skrotalhaut über dem linken Hoden eine zehnpfennigstückgroße dicke braunrote Kruste, nach deren Entfernung ein Ulkus mit leicht wallartig verdickten Rändern erscheint. Bei der Palpation stellt sich der ganze Prozeß als ein kirschgroßer Tumor dar, der mit dem unteren Pol des darunterliegenden Hodens fest verlötet ist. Im Giemsapräparat vom Rand des Ulkus: Spirochaeten +. Regionäre Lymphdrüsen nicht geschwollen. 6./IX. Exitus. Bei der Obduktion findet sich eine Periorchitis diffussa syphilitica des linken Hodens, sonst kein Befund an inneren Organen.

Kaninchen 80. Ausgewachsenes Tier.

20/VI. 1911. Mit 1 *ccm* Kultur 137 intraarteriell wie Kaninchen 68 geimpft. 7./VII. Starke Abmagerung, struppiges Aussehen. 13./VII. Haarausfall schreitet fort. 15./VIII. Behaarung kehrt wieder. 4./IX. In Summa 3 Paronychien, je eine am Daumen der Vorderpfoten, eine an der Mittelzehe der linken Hinterpfote. Charakteristisches klinisches Bild, entzündliche derbe Schwellung um den ganzen Nagel herum. Im Dunkelfeld keine sicheren Pallidae, im Giemsaausstrich Spirochaetae pallidae +. Auf der Mitte der Unterseite der linken Hinterpfote kondylomähnliches, 2 *cm* langes, 1 *cm* breites Infiltrat. 8./IX. Exitus. In Schnittpräparaten des Kondyloms (Silberimprägnierung nach Levaditi) vereinzelte Spirochaeten. Paronychie der linken Hinterpfote zeigt Fig. 5 auf Tafel VII.

Kaninchen 81. Weiblich.

20./VI. 1911. Mit 0·5 *ccm* sehr spirochaetenreicher Mischkultur 137, erste Generation, mit der gleichen Menge Kochsalzlösung verdünnt, in die rechte Carotis communis geimpft. Bis Mitte Dezember 1911 keine Erscheinungen. Die Wassermannsche Reaktion war am 19./IX. 1911 negativ gewesen.

11./XII. 1911. Mit $^3/_4$ *ccm* Mischkultur, Stamm E. zweite Generation (aus einem tertiärsyphilitischen Prozeß gewonnen, s. pag. 256) im Verhältnis 1:4 mit NaCl-Lösung verdünnt in die linke Carotis communis geimpft. 22./XII. Wassermannsche Reaktion positiv. 15./I. 1912. Ausgedehntes, oberflächlich ulzeriertes Infiltrat auf der linken Seite des Kreuzbeins dicht an der Schwanzwurzel. Das linke untere Augenlid ist samt Konjunktiva ektropioniert; entsprechend der Mitte dieses Lides ein mit kleiner Kruste bedecktes Infiltrat. Das Tier macht einen sehr hinfälligen Eindruck. 16./I. Das Infiltrat am linken unteren Augenlid ist größer geworden, im Dunkelfeld zeigen Abstrichpräparate sichere Spirochaetae pallidae in sehr großer Menge. Das Tier liegt auf der Seite und schreit bei jeder Berührung. Am selben Tage Exitus.



Kaninchen 111.

24./X. 1911. Mit 0·75 *ccm* Mischkultur im Verhältnis 1 : 3 mit Kochsalzlösung verdünnt, in die rechte Carotis communis geimpft. 10./XI. Keine Erscheinungen, W. R positiv. 5./XII. Skrotalhaut über dem rechten Hoden gut linsengroß geschwürig zerfallen, mit dicker Kruste bedeckt, der darunter liegende Hoden ist stark verdickt und scheint mit dem Ulkus im Zusammenhang zu stehen. 22./XII. W. R. positiv. 2./I. 1912. Ulzeriertes Infiltrat auf der Adduktorengend des Oberschenkels der rechten Hinterpfote und kirschgroßer, etwas fluktuierender Tumor auf der Beugeseite desselben Oberschenkels. Spirochaetennachweis gelingt weder im Dunkelfeld noch im Giemsapräparat. 6./I. Rechter Hoden operativ entfernt. Typische Periorchitis diffusa syphilitica. Von Stückchen der schwielig verdickten Hodenhüllen werden 10 Kulturen in erstarrtem Pferdeserum angelegt. 10./I. Aus der linken Nasenöffnung entleert sich etwas eitriges Sekret. (Spirochaeten —.) Starker Haarausfall. 22./I. In sämtlichen 12 Kulturröhrchen charakteristische Verflüssigung unter Verbreitung des schwefelwasserstoffähnlichen fauligen Geruchs. Im Dunkelfeld reichlich Pallidae vermischt mit anderen Keimen. (Vergl. auch pag. 265.)

Makakus rhesus. Großes ausgewachsenes männliches Tier. Das Tier wurde zuerst vor etwa 4 Jahren von Herrn Prof. Grouven mit menschlichem Luesmaterial an einer Augenbraue geimpft, ohne jedoch jemals Erscheinungen gezeigt zu haben. Bei der Impfung mit Kulturspirochaeten war nichts an dem Tier zu finden, im besonderen bestand auch keine Drüsenschwellung.

29./VI. 1911. Injektion von 1 *ccm* spirochaetenreicher Mischkultur, Stamm 120, vierte Generation, in das Parenchym des rechten Hodens. 2./VII. Geimpfter Hoden bisher unverändert. 7./VII. Rechter Hoden heute fast doppelt so groß wie der linke. Die Einstichstelle der Haut ist nicht wiederzufinden. Der geimpfte Hoden scheint auf Druck nicht schmerzhaft zu sein. 30./VII. Rechter Hoden noch stark vergrößert. 1./XI. Beide Hoden von gleicher Größe, der rechte fühlt sich jedoch härter an. In beiden Leisten — links mehr als rechts — zahlreiche geschwollene Lymphdrüsen bis zu Pflaumenkerngröße. Auf der Haut des Tieres keine Veränderungen. 4./XI. Exstirpation mehrerer Lymphdrüsen der linken Leiste. Der Drüsenquetschsaft zeigt nur in einem von 4 Dunkelfeldpräparaten einzelne Pallidae, im gefärbten Ausstrich nach Giemsa gelingt der Spirochaetennachweis leichter. Von Drüsenstückchen werden 4 Kulturen in erstarrtem Pferdeserum angelegt. 28./XI. In 3 Kulturröhrchen, die weder Verflüssigung zeigen, noch den bekannten Geruch verbreiten, keine Spirochaeten zu finden; dagegen enthält das 4., wenig verflüssigte, aber penetrant riechende Röhrchen reichlich typische, lebhaft bewegliche Pallidae. 19./III. 1912. Lymphdrüsenschwellung in der rechten Leiste unverändert, auch in der linken Leiste noch vergrößerte Drüsen zu fühlen. Haut und sichtbare Schleimhäute frei von Erscheinungen.

Durch Impfung von Pallidamischkulturen wurden also bei diesen 10 Tieren (9 Kaninchen und 1 Makakus rhesus) klinisch



luetische Allgemeinerscheinungen gewonnen, in deren Produkten wiederum Spirochaetae pallidae nachzuweisen waren. Bei den 9 Kaninchen war das Virus unmittelbar bzw. mittelbar (Leberimpfung) dem Blutkreislauf einverleibt worden, die Erzeugung eines Primäraffekts wurde dadurch übergangen. Bei dem Makaken kam es zunächst zu einer örtlichen Haftung des Impfmaterials im Hoden, die sich klinisch als Orchitis bzw. Periorchitis dokumentierte, und von dort aus zu einer Generalisation der Lues.

Das Impfmaterial entstammte 5 mal einer ersten, 4 mal einer zweiten und 1 mal einer vierten Kulturgeneration.

Die Inkubationszeit oder richtiger die Zeit, bis der Beobachter luetische Veränderungen nachweisen konnte, schwankte in ziemlich weiten Grenzen. In einem Falle (Kan. 57) wurden bereits 18 Tage nach intrakardialer Impfung luetische spirochaetenhaltige Manifestationen festgestellt, in 2 Fällen (Kan. 55 und 81) nach etwa 1 Monat, 4 mal (Kan. 53, 68, 80, 111) nach 2 bis 2½ Monaten und 2 mal (Kan. 51 und 66) nach 3 Monaten. Die Inkubationszeit bis zum Auftreten von Allgemeinerscheinungen währte endlich bei dem Makaken 121 Tage.

Die mit Kulturspirochaeten erzeugten Erscheinungen sind im wesentlichen dieselben, wie sie mit luetischem menschlichen oder tierischen Material hervorgerufen werden, und zwar: bemerkenswerte Abnahme der Körperkräfte und Haarausfall, papulöse und papulo-ulzeröse Syphilide, Drüsenschwellung, Paronychien, Keratitis, Orchitiden und Periorchitiden. Ausgesprochene Nasentumoren (wie Uhlenhuth und Mulzer) haben wir nie beobachtet, wohl aber eitrige Sekretion aus den Nasenlöchern; auch Schwanztumoren in der von Uhlenhuth und Mulzer geschilderten Form sahen wir nicht. Vielleicht ist jedoch das bei Kaninchen 81 erwähnte oberflächlich ulzerierte starke Infiltrat an der Schwanzwurzel mit einer solchen luetischen Manifestation identisch.

Die von uns bei Kaninchen 53 beobachtete, auf hämatogenem Wege entstandene spezifische Iritis ist als eine bei der experimentellen Tiersyphilis noch nie beobachtete luetische Erscheinung besonders hervorzuheben. Einen zweiten Fall von klinisch luetischer Iritis hat kürzlich Igersheimer bei einem mit von mir



gezüchteten Kulturspirochaeten in die Karotis geimpften Kaninchen feststellen können.[1])

Die luetischen Erscheinungen bildeten sich bei den Versuchstieren, die nicht infolge der Impfung bald eingingen, spontan und schließlich vollständig zurück. Bei Kaninchen 51 wurde allerdings die Rückbildung der ersten Allgemeinerscheinungen durch Injektion eines aus meinen Kulturen hergestellten Vakzins (Prof. Dr. Grouven) zweifellos zum mindesten sehr beschleunigt. Das Tier bekam jedoch nach $2\frac{1}{2}$ Monaten ein Rezidiv. Rezidive traten außerdem bei den Tieren 53 (nach 7 Wochen) und 57 (nach 8 Monaten) auf.

Der in den Hoden geimpfte Makakus rhesus war 4 Jahre vorher von Herrn Prof. Grouven kutan an einer Augenbraue mit luetischem Substrat vom Menschen geimpft worden, ohne einen deutlichen Initialaffekt zu bekommen, und ohne daß während der 4 Jahre luetische Erscheinungen irgendwelcher Art gesehen wurden. Zur Zeit der Impfung mit Kulturspirochaeten war im besonderen — wie bereits in der Krankengeschichte erwähnt — keine Drüsenschwellung bei dem Tier nachweisbar. Erst im Anschluß an die Injektion in den Hoden entwickelte sich eine beiderseitige Scleradenitis inguinalis multiplex mit positivem Spirochaetenbefund. Ich bin deshalb überzeugt, daß der Makake nicht latent luetisch war, sondern seine Syphilis allein durch die Kulturimpfung bekommen hat.

Ich verfüge über eine Reihe von Beobachtungen, bei denen die Versuchstiere (Kaninchen) klinisch luetische Erscheinungen aufwiesen, in deren Produkten jedoch der Spirochaetennachweis weder nach den üblichen Methoden noch mittels des Kulturverfahrens gelang. Nur der positive Ausfall der Wassermannschen Reaktion wäre bei einigen dieser Tiere zugunsten der Lues vielleicht verwertbar. Die diagnostische Brauchbarkeit der Wassermannschen Reaktion beim Kaninchen ist bisher mit Recht bezweifelt worden. Nach den Feststellungen von Fleischmann, Fischer und Franz

[1]) Nachtrag bei der Korrektur: Inzwischen ist es noch zweimal gelungen, durch Impfung einer von mir gewonnenen Reinkultur in die Carotis communio (Dr. Igersheimer) bei Kaninchen eine Iritis papulosa bzw. Iritis papulosa + Keratitis parenchymatosa zu erzeugen.



Blumenthal zeigen Kaninchen (und Affen) auch im Normalzustand manchmal eine positive Wassermannsche Reaktion, die in kurzer Zeit ohne nachweisbare Ursache in eine negative übergehen kann und umgekehrt. Eine Erklärung konnte für dieses Phänomen bisher nicht erbracht werden. Zunächst schien deshalb bei der experimentellen Tiersyphilis dieses sonst so wertvolle diagnostische Hilfsmittel unbrauchbar und alle Berichte, in denen die Wassermannsche Reaktion bei den genannten Versuchstieren verwertet wurde, mußten völlig berechtigten Zweifeln begegnen. „Die große Bedeutung, die die Serodiagnostik der Syphilis bei Kaninchen für die Lösung einer Anzahl Fragen der experimentellen Syphilisforschung hätte", veranlaßte nun Franz Blumenthal und Fritz M. Meyer, die Frage der Wassermannschen Reaktion beim Kaninchen nochmals eingehend zu studieren und nach einer Versuchsanordnung zu suchen, „bei der sämtliche Normalkaninchen negativ und die syphilitischen positiv reagieren".

Blumenthal und Meyer bedienten sich bei ihren Versuchen der alten Wassermannschen Methode. Als Antigen verwandten sie alkoholischen syphilitischen Leberextrakt, in einzelnen Fällen normalen Herzextrakt. Sie arbeiteten stets mit inaktivierten Seren und mit halber Menge aller Komponenten (nach Sachs-Altmann). Es wurde nun festgestellt, daß sämtliche Normalkaninchen keine Wassermannsche Reaktion geben, wenn die Extraktmenge auf die Hälfte verringert und nur ein Viertel der üblichen Serummenge angesetzt wird. Mit derselben Versuchsanordnung prüften die Autoren darauf mit syphilitischem Virus infizierte Kaninchen. Es fand sich ein Unterschied zwischen solchen Tieren, die in die vordere Augenkammer und in den Hoden geimpft waren, und entsprechend der regulären Beobachtung bei diesen Impfmethoden nur eine örtliche Haftung des Kontagiums aufwiesen. Diese Tiere reagierten sämtlich nach Wassermann negativ. Anders verhielten sich intravenös und intrakardial geimpfte Tiere. Von 25 so infizierten Kaninchen hatten 10 im Laufe der Zeit Erscheinungen allgemeiner Lues gezeigt; 5 mal fand sich eine stark positive Reaktion. Von den positiv reagierenden Tieren wiesen 3 noch Erscheinungen auf, 2 waren davon frei.

Blumenthal zieht aus seinen Untersuchungen zunächst vorsichtig das Fazit: „daß, ebenso wie beim Menschen, beim Kaninchen bei allgemeiner Infektion mit Syphilis eine positive Wassermannsche Reaktion auftreten kann".

Nach Blumenthals Methode prüfte ich mein gesamtes Tiermaterial wiederholt auf das Vorhandensein der Wassermannschen Reaktion. Abgesehen von den Kontrollen stellte sich der eigentliche Versuch folgendermaßen dar:

Extrakt[1])	0·85% NaCl-Lösung	Serum	0·85% NaCl-Lösung	Komplement 1 : 10		4fach kompl. lösende hämol. Ambozeptorlösung	5%ige Hammelblutkörperchenaufschwemmung
0·05	0·45	0·025	0·475	0·5	1 Stunde im Brutschrank	0·5	0·5

Ich stellte bei 51 Kaninchen insgesamt 94 mal die Wassermannsche Reaktion an. Zunächst konnte ich bestätigen, daß 22 normale Tiere bei dieser Versuchsanordnung stets negativ reagierten. Es war jedoch nötig, daß die Seren sofort inaktiviert und am selben Tage untersucht wurden. Wenn ich inaktivierte Seren normaler Kaninchen nur 24 Stunden im Frigo aufbewahrte, erhielt ich bisweilen dennoch eine positive Reaktion.

Von den übrigen 29 Kaninchen waren geimpft:

a) in die Blutbahn 22
b) in den Hoden 4
c) in die vordere Augenkammer, bzw. in die Iris (Igersheimer) 3

ad *a*) Es zeigten im Laufe der Beobachtung sicher luetische spirochaetenhaltige Erscheinungen und reagierten:

positiv: 3,
negativ: 2,

klinisch suspekte Erscheinungen und reagierten:

positiv: 11,
negativ: 2,

[1]) Die wirksame Dosis sei 0·2 *ccm*.



keine Erscheinungen und reagierten:

posisiv: 2,

negativ: 2.

ad *b*) 2 Tiere gaben bei klinisch suspekten Erscheinungen positive, 2 Tiere mit klinischer Orchitis negative Reaktion. Diese beiden Tiere wurden später in die Carotis geimpft und gaben dann erst eine positive Blutreaktion.

ad *c*) Die Impfung in die vordere Augenkammer und eine Irisimpfung führten nicht zu einer Hemmung der Hämolyse im Wassermannschen Versuch, eine Irisimpfung hatte dagegen eine positive Seroreaktion zur Folge.

Bei den geimpften Tieren schlug die Reaktion ohne ersichtliche Ursache in 3 Fällen von positiv in negativ, ebenfalls in 3 Fällen von negativ in positiv um, und wiederum in 3 Fällen wechselte sie mehrmals zwischen positiv und negativ.

Auffallend ist die Tatsache, daß bei 11 in die Blutbahn geimpften Tieren, welche die mannigfachsten, klinisch luetischhochverdächtigen Veränderungen aufwiesen, in denen aber sonderbarerweise keine sicheren Spirochaeten nachzuweisen waren, eine positive Blutreaktion gefunden wurde. Auch der klinische Befund bei den beiden in den Hoden geimpften Tieren mit positiver Wassermannscher Reaktion ist so charakteristisch für Lues, daß der Kenner der Tiersyphilis wohl schon allein auf Grund des objektiven Befundes die Diagnose Syphilis stellen würde. Das eine dieser Tiere (Kan. 65) war am 3. Juni 1911 mit 2 *ccm* Stamm 122 zweite Generation in den rechten Hoden geimpft worden. Es entwickelte sich an der Einstichstelle der Skrotalhaut ein markstückgroßes hartes Geschwür, wie ich es von Hodenimpfungen mit menschlichem Material durch Prof. Grouven kannte; der Hoden selbst war gleichzeitig stark verdickt. 3 Wochen nach der Impfung zeigte sich an der Glans penis ein linsengroßes flaches Ulkus (zerfallene Papel?). Am 11. September 1911 Orchitis circumscripta dextra, am 23. Oktober 1911 erbsengroßes Infiltrat auch im linken, nicht geimpften Hoden. Mitte Dezember 1911 Exitus unter Konvulsionen. Der Spirochaetennachweis gelang trotz wiederholter Bemühungen aus keiner der Manifestationen.

Das 2. Tier (Kan. 82) war mit einer aus tertiärem Produkt gewonnenen Mischkultur in den rechten Hoden geimpft worden und zeigte nach 48 Tagen ein starkes Infiltrat im linken Hoden, Haarausfall und Abmagerung.

Wenn bei der menschlichen Syphilis bei luesverdächtigen Erscheinungen, von denen der Spirochaetennachweis nicht gelingt oder überhaupt nicht ausführbar ist, auch die Anamnese die Diagnose nicht stützt, eine positive Seroreaktion nach Wassermann gefunden wird, so hegen wir keinen Zweifel an der Lues und richten unser therapeutisches Handeln entsprechend ein. Die positive Wassermannsche Reaktion beim Kaninchen möchte ich vorläufig noch keinesfalls so hoch bewerten und deshalb auch die erwähnten 11 Tiere mit suspekten Erscheinungen nicht bedingungslos zu den mit Kulturspirochaeten luetisch gemachten Tieren rechnen.

L. Halberstädter hat kürzlich in einer Arbeit „Die Wassermannsche Reaktion beim Kaninchen" das sonderbare Phänomen der positiven Seroreaktion normaler Tiere auf Grund seiner eigenen Beobachtungen eingehend gewürdigt und ist zu folgenden Schlüssen gekommen: Das Serum der meisten normalen Kaninchen gibt, in inaktiviertem Zustande untersucht, eine positive W. R. (Hierbei handelt es sich aber nicht um die Blumenthalsche Versuchsanordnung.) Im frischen aktiven Zustand geben die Sera normaler Kaninchen fast immer negative Reaktion, bisweilen geringe Hemmung der Hämolyse, aber nie ausgesprochene positive Reaktion. Bei mit Dourine infizierten Kaninchen gibt das Serum auch in aktivem Zustande eine positive Reaktion. Untersuchungen bei allgemein luetischen Kaninchen hat Halberstädter nicht angestellt.

Die Bedeutung der von mir geschilderten erfolgreichen Tierimpfungen mit Kulturspirochaeten erblicke ich darin, daß:

1. durch Erzeugung einer durch Spirochaetennachweis sichergestellten Allgemeinlues beim Versuchstier die Identität künstlich gezüchteter Spirochaeten mit echten Syphilisspirochaeten nachgewiesen wurde und daß

2. durch diese Impferfolge die von verschiedenster Seite vermutete Avirulenz der Kulturspirochaeten widerlegt werden konnte.



Nach mir ist es kürzlich Tomasczewski gelungen, durch Injektion von Mischkulturen in die Blutbahn eine sichere Allgemeinsyphilis zu erzeugen. T. spritzte 5 *ccm* einer Mischkultur 4. Generation in die Ohrvene eines Kaninchenbocks und erhielt bereits nach 23 Tagen eine erodierte Papel am Präputium mit positivem Spirochaetenbefund.

Daß es sich bei Tomasczewskis und meinen Versuchen um die Verwendung unreinen Impfmaterials handelt, wird kaum ein Grund sein, den endgültigen Beweis für die ätiologische Beziehung der Spirochaete pallida zur Syphilis als nicht erbracht anzusehen. Impfversuche mit reinen Kulturspirochaeten sind von mir in die Wege geleitet, haben aber bei der Kürze der Zeit noch zu keinem referierbaren Resultat geführt. In der Literatur existieren bisher nur Mitteilungen über Tierimpfungen mit Reinkulturen von Noguchi und W. H Hoffmann, denen es gelang eine örtliche Haftung im Hoden zu erzielen. Noguchi vermochte mit seinem ersten reinen Stamm bei 2 von 8 Kaninchen und mit dem 2. bei 3 von 4 Kaninchen durch Injektion in den Hoden eine spirochaetenhaltige Orchitis zu erzeugen. W. H. Hoffmann impfte 2 Kaninchen mit Reinkulturen, die er aus menschlichem Material gewonnen hatte, und ebenfalls mit dem Erfolg einer spirochaetenhaltigen Orchitis. Stückchen des erkrankten Hodens konnte er außerdem auf Pferdeserum erfolgreich zurückimpfen.

Aufgabe meiner eigenen weiteren Versuche wird es sein, mit Reinkulturen eine Allgemeinlues, die ich für beweiskräftiger halte, zu erzielen.



Literatur.

Arnheim. Kulturversuche der Spiroch. pall. Berliner klin. Woch. 1909. Nr. 26. p. 1181.

Blumenthal, Franz. Die Serodiagnostik der Syphilis. D. Z. 1910. Heft 1 und 2.

— Wassermannsche Reaktion und experimentelle Kaninchensyphilis. Berliner klin. Woch. 1911. Nr. 32. p. 1462.

— Die experimentelle Syphilisforschung. Aus: „Ergebnisse der wissenschaftlichen Medizin". 1911.

Bruckner, J. und Galasesco: Orchite syphilitique chez le lapin par cultures impures de spirochètes. Réun. biol. Bucarest. C. r. Soc. biol. Bd. LXVIII. 1910. p. 684.

Doutrelepont und Grouven. Über den Nachweis von Sp. p. in tertiär-syphilitischen Produkten. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1906. Nr. 23. p. 909.

— Mikroskopische Präparate von Spiroch. pall. bei tertiärer Lues. Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 16. p. 659.

Grouven, C. cf. Doutrelepont.

— Spirochaeten im Ausstrich- und Schnittpräparat. Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 31. p. 1280.

— Vakzinationsversuche beim syphilitischen Kaninchen. Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 36.

Halberstaedter, L. Die Wassermannsche Reaktion beim Kaninchen. Berliner klin. Woch. 1912. Nr. 13.

Hoffmann, W. H. Die neuesten Fortschritte in der Erforschung des Syphiliserregers. Berliner klin. Woch. 1910. Nr. 1.

— Reinzüchtung der Sp. p. Zeitschr. f. Hyg. Bd. LXVIII. H. 1.

— Die Reinzüchtung der Sp. p. Berliner klin. Wochenschr. 1911. Nr. 48. p. 2160.

— Die Übertragung der Syphilis auf Kaninchen mittels reingezüchteter Spirochaeten vom Menschen. Deutsche mediz. Wochenschrift. 1911. Nr. 34. p. 1546.

Hoffmann, Erich, s. Schaudinn, F.

— Die Ätiologie der Syphilis. Mit 2 Taf. Berlin 1906. J. Springer.

— Die Ätiologie der Syphilis nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse. Verhandl. der deutschen derm. Gesellsch. IX. Kongreß. Berlin 1907. I. Teil. p. 115—223.

— Über die Benennung des Syphiliserregers nebst Bemerkungen über seine Stellung im System. Münch. med. Woch. 1911. Nr. 33. p. 1769.

— Bericht über neuere Versuche, die Spir. pall. rein zu züchten und auf Tiere zu übertragen. Sitzungsber. Niederrhein. Gesellschaft für Natur- und Heilkunde in Bonn. 23./X. 1911.

— Ätiologie der Syphilis. Handbuch der Geschlechtskrankheiten. Herausgegeben von Finger, Jadassohn, Ehrmann u. Gross. Bd. II. Verlag Alfred Hölder. 1912.

Igersheimer, J. Demonstration zur experimentellen Syphilis. Bericht über die Versammlung der ophthalmologischen Gesellsch. Heidelberg 1911. p. 364.

Levaditi, C. et Stanesco. Culture de deux spirochètes de l'homme (Sp. gracilis et Sp. balanitidis). C. r. Soc. biol. Bd. LXVII. Juli 1909.

Malinowski, F. Sp. pall. in tertiärer Syphilis. Russ. Zeitschrift f. Derm. u. Venereol. 1907. Nr. 2. Ref. Monatsh. f. prakt. Dermatologie. Bd. XLIV. p. 433.

Mühlens, P. Über Züchtung von Zahnspirochaeten etc. Deutsche med. Woch. 1906. Nr. 20. p. 797.

— Untersuchungen über Sp. p. und einige andere Spirochaetenarten, insbesondere in Schnitten. Zentralbl. f. Bakt. Original. Bd. XLIII. Heft 6 und 7.

— Vergleichende Spirochaetenstudien. Zeitschrift f. Hyg. und Inf. 1907. Bd. LVII.

— Disk.-Bemerk. zu den Vorträgen von Blaschko und Benda. Berl. klin. Woch. 1907. Nr. 9. p. 258 und Nr. 12. p. 351.

— Reinzüchtung einer Spirochaete (Sp. p.?) aus einer syphilitischen Drüse. Deutsche med. Woch. 1909. p. 1261.

— Über Züchtungsversuche der Sp. p. und Sp. refringens sowie Tierversuche mit den kultivierten Spirochaeten. Kl. Jahrb. 1910. Bd. XXIII.

— und Löhe. Über Züchtungsversuche der Sp. p. Zentralblatt f. Bakt. Orig. Bd. XLVII. Aug. 1908.

Mulzer, P. cf. Uhlenhuth.

— Die tierexperimentelle Syphilisforschung und ihre Bedeutung für die Erkennung und Behandlung der Syphilis. Arch. f. Dermatologie u. Syphilis. CXI. Bd. 2. Heft. 1912.

Neisser, A. Die experimentelle Syphilisforschung. Berlin. J. Springer. 1906. Monogr.

— Über den derzeitigen Stand der experimentellen Syphilisforschung. Verh. d. deutschen derm. Ges. IX. Kongr. Bern 1906.

— Ein Beitrag zur Lehre von der Kaninchensyphilis. D. Z. 1908. Heft 2. p. 73.

— Bericht über die in Batavia und Breslau ausgeführten Arbeiten zur Erforschung der Syphilis. Berlin, J. Springer. 1911. (Arbeiten aus d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXXVII.)

Noguchi, H. Reinkulturen von Sp. p. Journ. of Amer. med. Assoc. 1911. 8. Juli u. Münch. med. Woch. 1911. Nr. 29. p. 1550.

— Über die Gewinnung der Reinkulturen von pathogenen Sp. p. und Sp. pertenuis. Münch. med. Woch. 1911. Nr. 29. p. 1550.

— A method for the cultivation of pathogenic Trepon. pallid. (Sp. p.). Journ. of exper. Med. 1911. Bd. 14. Nr. 2.

— Hautallergie bei Syphilis; ihre diagnostische und prognostische Bedeutung. Münch. med. Woch. 1911. Nr. 45. p. 2372.

Schaudinn, F. Zur Kenntnis der Sp. p. Deutsche med. Woch. 1905. Nr 42 p. 1665 und Nr. 43 p. 1728.

— Zur Kenntnis der Sp. p. und anderer Spirochaeten (Nachlaß). Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte. 1907. Bd. XXVI. H. 1.

— und Hoffmann, E. Vorläufiger Bericht über das Vorkommen von Sp. p. in syphilitischen Krankheitsprodukten und bei Papillomen. Arb. a. d. Kais. Gesundheitsamte. Bd. XXII. p. 527.

— Über Spirochaetenbefunde im Lymphdrüsensaft Syphilitischer. Deutsche med. Woch. 1905. Nr. 18. p. 711.

— Über Sp. p. bei Syphilis und die Unterschiede dieser Form gegenüber anderen Arten dieser Gattung. Berliner klin. Woch. 1905. Nr. 22. p. 673.



Schereschewsky, J. Das Verhalten der Sp. p. (Schaudinn) bei der Giemsafärbung. Zentr.-Bl. f. Bakt. Orig. Bd. XLV. H. 1.

— Zum Nachweis der Sp. p. in Ausstrichen. Deutsche med. Woch. 1907. Nr. 12. p. 462.

— Experimentelle Beiträge zum Studium der Syphilis. Zentr.-Bl. f. Bakt. Orig. Bd. XLVII. H. 1.

— Züchtung der Sp. p. (Schaudinn). Deutsche med. Woch. 1909. p. 835.

— Weitere Mitteilungen über die Züchtung der Sp. p. Deutsche med. Woch. 1909. Nr. 29. p. 1260.

— Bisherige Erfahrungen mit der gezüchteten Sp. p. Deutsche med. Woch. 1909. Nr. 38. p. 1652.

— Erkennung des Syphiliserregers auf dem Wege der Züchtung der Sp. p. Berliner klin. Woch. 1910. Nr. 42.

— Kulturversuche der Sp. p. auf Pferdeserum. 82. Vers. deutscher Naturf. u. Ärzte. Königsberg. 1910.

— Syphilitische Allgemeinerkrankung beim Kaninchen durch intrakardiale Kulturimpfung. Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 20. p. 929.

— Die Übertragung der Syphilis auf Kaninchen mittelst reingezüchteter Spirochaeten vom Menschen. Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 39. p. 1798.

Syphilisübertragung durch Spirochaetenreinkultur, Rekurrens und v. Dungernsche Reaktion. V. Tagung d. fr. Vereinigung f. Mikrobiol. Dresden. Juni. 1911. Ber. d. D. m. W. 1911. Nr. 32. 1501.

Sowade, H. Syphilitische Allgemeinerkrankung beim Kaninchen durch intrakardiale Kulturimpfung. Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 15. p. 682.

— Kulturspirochaeten und Impfversuche mit unreinen Spirochaetenkulturen. Ärztever. Halle. 4. Mai. 1911. Ber. Münch. med. Woch. Nr. 30. p. 1640.

— Über Sp. p.-Kulturimpfungen nebst Bemerkungen über die Wassermann-Reaktion beim Kaninchen. Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 42. p. 1934.

— Eine Methode zur Reinzüchtung der Syphilisspirochaete. Deutsche med. Woch. 1911. Nr. 17.

— Reinzüchtung der Syphilisspirochaete. Ärztever. Halle. 21. Februar 1912. Ber. Münch. med. Woch. 1912. Nr. 18. p. 1015.

Tomaszewski, E. Über den Nachweis der Sp. p. bei tertiärer Syphilis. Münch. med. Woch. 1906. Nr. 27. p. 1301.

— Ein Beitrag zur Züchtung der Sp. p. Berliner klin. Woch. 1912. Nr. 17.

Uhlenhuth, P. und Mulzer, P. Die experimentelle Kaninchensyphilis mit besonderer Berücksichtigung des Hodens. Arb. a. d Kais. Gesundheitsamte. Bd. XXXIII. H. 1.

— Zur experimentellen Kaninchen- und Affensyphilis. Berliner klin. Woch. 1910. Nr. 25.

— Experimentelle Kaninchensyphilis. V. Tagung der freien Vereinigg. f. Mikrobiol. Dresden. Juni 1911. Ber. D. med. Woch. 1911. Nr. 32. p. 1501.

— Syphilitische Allgemeinerkrankung bei Kaninchen. Deutsche med. Woch. Nr. 2. p. 51.

— Über die experimentelle Impfsyphilis der Kaninchen. Sitzungsber. d. Berl. med. Ges. 29./III. 1911. Ber. D. med. Woch. 1911. Nr. 15. p. 713.



Erklärung der Abbildungen auf Taf. VI u. VII.

Taf. VI. Fig. 1. Spirochaetae pallidae aus Reinkultur. 4. Generation. Photogramm. — Fig. 2. Haufenbildung von Spirochaetae pallidae im Dunkelfeld, am 5. Tage nach Herstellung des Präparates gezeichnet. Die hellen Teile sind fester Pferdeserumnährboden, die dunklen sind Lücken im Nährboden, in denen die Spirochaeten frei liegen.

Taf. VII. Fig. 3. Reinkultur 5. Generation. 11 Tage alt, bei durchfallendem künstlichen Licht gezeichnet. — Fig. 4. Iritis beim Kaninchen 53. Zeichnung bei Betrachtung mit dem Hornhautmikroskop. Fig. 5. Paronychie bei Kaninchen 80. — Fig. 6. Spirochaetae pallidae aus Reinkultur 3. Gen. Zeiss $^1/_{12}$ Immers. Ok. 2. Zeichnung.

Zeichnungen und Photogramme verdanke ich Fräulein Käte Wangerin in Halle a. Saale.

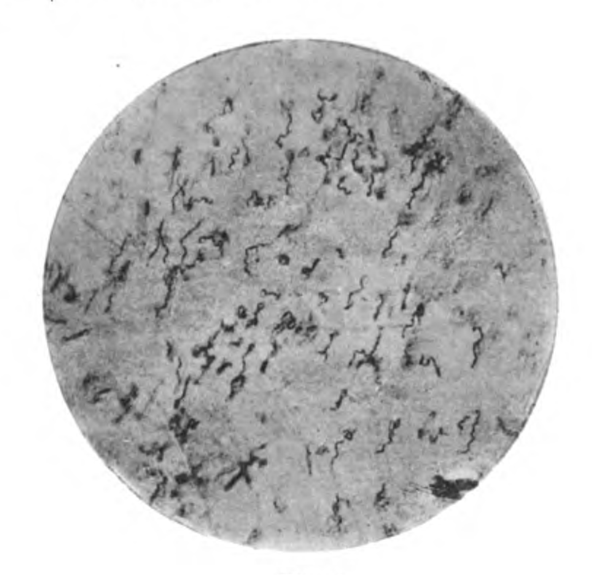


Fig. 1



Fig. 2

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Sowade: Kultur der Spirochaete pallida.



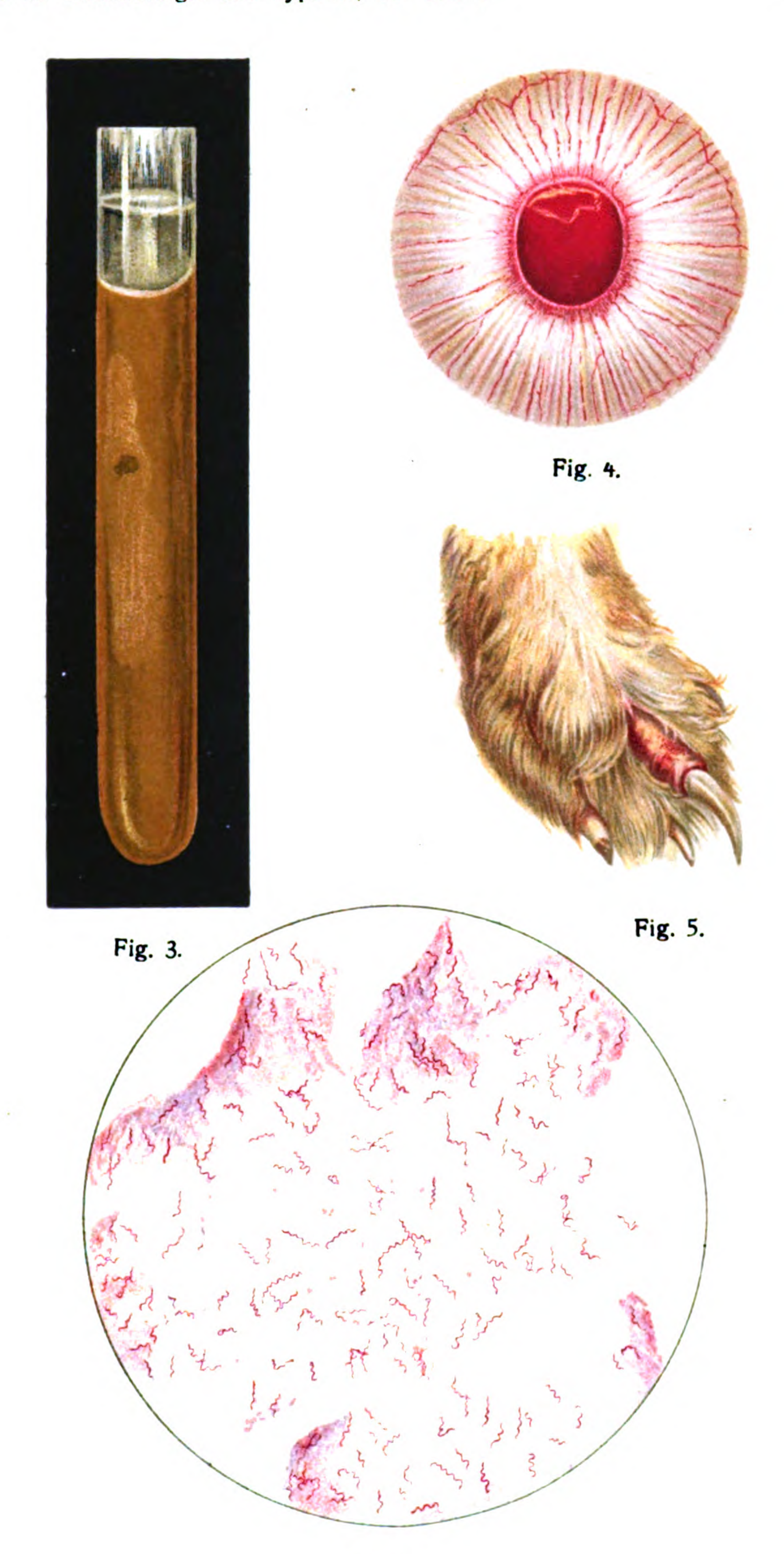


Fig. 3.

Fig. 4.

Fig. 5.

Fig. 6.

Sowade: Kultur der Spirochaete pallida.

Lith. Kunstanstalt Friedrich Sperl, Wien.

Aus dem St. Ludwig-Hospital in Turin.

Purpura annularis teleangiectodes [Majocchi].

Von

Privatdozent **Karl Vignolo-Lutati.**

(Hiezu Taf. VIII.)

Der erste Fall von Purpura annularis teleangiectodes wurde von Majocchi 1887 bei einem Jüngling von zarter Konstitution, der frei war von verdächtigen Präzedentien in der Familie und von Syphilis, beobachtet; dieser Fall jedoch entzog sich dem Studium des Beobachters. Im J. 1891 und 1894 fand Majocchi zwei neue Fälle, von denen der eine einen Neugeborenen mit Deformitäten betraf, bei dem jedes Zeichen von Syphilis fehlte, und der andere einen 21jährigen, nicht syphilitischen jungen Mann, über den er dann vor der ital. dermatol. Gesellschaft im Oktober 1895 berichtete, indem er zum ersten Male die morphologischen Charaktere der Dermatose beschrieb, für die er die Bezeichnung Purpura annularis teleangiectodes vorschlug, eine Bezeichnung, die er 1898 in Teleangiectasia follicularis annulata umwandelte und zwar in einer dem Jubiläum von F. J. Pick gewidmeten Schrift, in der er, gleichzeitig mit dem Beitrag von zwei weiteren Fällen, die ebenfalls zwei nicht luetische Jünglinge von je 23 und 25 Jahren betrafen, die Ergebnisse seiner ersten histopathologischen Untersuchungen mitteilte, die er an wenige Stunden nach dem Tode des 1891 beobachteten Neugeborenen exzidierten Hautstückchen angestellt hatte.

Im J. 1904 brachte Majocchi zu diesen ersten histologischen Untersuchungen einen Beitrag anderer Forschungen, die er bei einer sechsten Beobachtung an von lebendem Individuum



entnommener Haut ausgeführt hatte, und zwar bei einer 35jähr., nicht syphilitischen Frau; er vervollständigte auf Grund aller seiner vorhergehenden Studien das Bild der Krankheit, der er in einer sorgfältig ausgearbeiteten, in demselben Jahre der Kgl. Akademie der Wissenschaften zu Bologna vorgelesenen Monographie von neuem die erste Bezeichnung Purpura annularis teleangiectodes gab, da er sie als die „einfachste und die dem dermatologischen Gebrauch am meisten entsprechende erkannte, insofern als sie mit dem gewöhnlichen Charakter der kutanen Hämorrhagie die Dermatose in eine klinisch gut definierte Gruppe bringt".

Nach der klassischen Beschreibung Majocchis wurde die Dermatose in Deutschland von Brandweiner, Kren, Arndt, Hammer, Sachs beobachtet, in Frankreich von Balzer und Galup; in Italien beschrieb einen Fall Ferrari im J. 1907; von mir wurde 1908 ein Fall der ital. dermatol. Gesellschaft vorgestellt, 1910 teilte Ossola zwei Fälle mit, 1911 veröffentlichten Verrotti und Radaeli je einen Fall, und über einen Fall wurde von Truffi in der letzten Vereinigung der ital. dermat. Gesellschaft (Dezember 1911) berichtet.

Da sich mir die Gelegenheit geboten hat, einen neuen Fall von Purpura teleangiectodes zu sammeln, und da ich diesen Fall ziemlich lange in klinischer Beobachtung halten und einige histologische Untersuchungen ausführen konnte, scheint es mir nützlich, die Resultate meiner Studien zu veröffentlichen, die ich schon auf dem VII. internationalen Dermatologenkongreß in Rom mitteilte und zwar nach einer interessanten Diskussion, die ein Bericht Majocchis selbst über das Argument hervorrief, und an der sich Balzer, Arndt und Oppenheim beteiligten.

Ludwig F., 24 Jahre alt, unverheiratet, Schneider, wohnhaft in Gassino (Turin). Vater und Mutter leben und sind gesund. Er ist weder Trinker noch Raucher. Ein Bruder starb in zartem Alter an tuberkulöser Meningitis, drei Brüder leben, sind aber von grasiler Konstitution. Mein Patient behauptet, als Kind oder junger Mann nie Krankheiten von Bedeutung gehabt zu haben; mit 23 Jahren habe er sich eine Gonorrhoe zugezogen, von der er nach kurzer Zeit gut geheilt gewesen sei. Er hat keine Syphilis gehabt. Im Frühjahre 1910 habe er angefangen zuweilen leichte Schmerzen in den Kniegelenken zu verspüren, die er auf die unbequeme Stellung der Beine, zu der ihn sein Beruf als Schneider zwang



zurückführte. (Neuerdings hatte er diesen Beruf aufgegeben und war Vertreter von Handelsfirmen geworden; er mußte sich, um seinen beruflichen Verpflichtungen nachzukommen, viel des Fahrrades bedienen.)

Etwa zwei Monate, bevor der Kranke sich mir vorstellte, hatte er durch Zufall die Anwesenheit einiger Ringe von rosa Farbe auf der Haut der unteren Extremitäten bemerkt, ein Faktum, das, obschon er keine subjektiven Störungen merkte, doch Eindruck auf ihn machte, weil diese Ringe an einigen Stunden des Tages, besonders nachdem er einige Zeit gegangen oder lange auf den Füßen gewesen war, stärker rot wurden und mehr hervortraten. Der Kranke fragte sofort seinen Arzt um Rat, der ihm Fowlersche Lösung und Applikation einer Zinksalbe verordnete; da jedoch diese Kur kein Resultat hatte, wurde er von demselben Arzte im Juni 1910 dem Ambulatorium des Spitals zugewiesen. Da der Kranke nur ganz zufällig die Existenz der Dermatose entdeckt hatte, war er nicht imstande, mir genaue Aufklärung über den Zeitpunkt ihres Beginnes und über ihre sukzessive Entwicklung zu geben; er behauptete jedoch, daß von dem Augenblicke an, wo er die Anwesenheit der Dermatose konstatiert hatte, diese zirkumskript an den unteren Extremitäten geblieben war, ohne die Tendenz zu zeigen, sich auf andere Regionen auszudehnen.

Bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung zeigte der Kranke eine zarte Konstitution, er hatte einen im ganzen ziemlich regelmäßigen Knochenbau, nur der Thorax war leicht kielförmig, die Muskeln waren mäßig entwickelt, der Panniculus adiposus spärlich. Man konnte jedoch keine bemerkenswerte organische Läsion finden. Die Haut von braunem Kolorit war blaß, wie auch die sichtbaren Schleimhäute. Der Patient war impressionabel, schweigsam, aber bei Untersuchung des Nervensystems zeigten sich keine besonderen Alterationen in der funktionellen Sphäre. Wassermannsche Reaktion war negativ. Die Blutuntersuchung ergab folgenden Befund: Hämoglobin 70 (Fleischl), rote Blutk. 4,400.000, weiße Blutk. 7000. Obschon die Proportion zwischen roten und weißen Blutkörperchen normal war, bestand doch eine deutliche, wenn auch leichte Hypoglobulie, die, während sie den relativ geringeren als normal gefundenen Hämoglobingehalt rechtfertigte, auch gedeutet werden konnte als der Exponent eines leichten Zustandes von Anämie, der zum geringsten Teile auf die hämorrhagische Natur der wenig ausgedehnten Dermatose und zum größten Teile auf die wenig blühenden Allgemeinbedingungen des Kranken bezogen werden konnte.

Wie das numerische Verhältnis zwischen roten und weißen Blutkörperchen, so zeigte sich auch die Leukozytenformel in normaler Proportion, nämlich Lymphozyten 25%, große mononukleäre 6%, neutrophile polynukleäre 60%, eosinophile Zellen 1%.

Die Dermatose hatte eine bilaterale, fast symmetrische Anordnung und ausschließlichen Sitz an den unteren Extremitäten (Gesäß, Ober- und Unterschenkel, Fuß). Morphologisch zeigte sie sich



in punkt- und linsenförmigen Flecken von rosa oder lividrotem oder gelblichrotem Kolorit, die zum Teil bei diaskopischem Druck verschwanden, zum Teil nur eine Abschwächung der Farbe darboten, die zuweilen gelblich wurde; diese punkt- und linsenförmigen Flecke waren zum Teil isoliert, zum Teil untereinander derart gruppiert, daß sie vollständige oder unvollständige Ringfiguren bildeten; wo diese annulären oder zirzinären Flecke durch Kontiguität konfluierten, konnte man Figuren in Form einer 8 oder in Kettenform oder größere Figuren mit polyzyklischen Rändern beobachten. Die innerhalb der Ringe oder polyzyklischen Linien befindlichen Hautbezirke hatten einen Durchmesser von 1 bis etwa 2 *cm*; einige zeigten vollständig normales Aussehen, andere dagegen Spuren von Röte oder Abschuppung oder gelblicher Pigmentierung; einige von diesen hier und da unregelmäßig zerstreuten Bezirken boten dagegen offenbare Zeichen von Atrophie dar, denn die Haut erschien dort leicht achromisch, mit mehr oder weniger vollständiger Alopekie behaftet in den Haarregionen, und wenn man diese atrophischen Stellen im ganzen komprimierte oder zwischen zwei Fingern auseinanderzog, so beobachtete man, daß sich an ihrer Oberfläche eine feine Fältelung bildete.

Eine genauere Inspektion der einzelnen punkt- und linsenförmigen Elemente mit der Lupe ergab — auch wegen ihres gleichen Abstandes — ihren vorzugsweise follikulären Sitz; die Ergebnisse der Diaskopie ließen diese Flecke als kleine Hämorrhagien oder kleine Gefäßektasien deuten.

Bei der Palpation durch Streichen, sei es der einzelnen makulösen isolierten oder konfluierenden Elemente, sei es der innerhalb der krummen ringförmigen oder polyzyklischen Linien gelegenen Hautbezirke konnte man keine besondere Erhebung noch ein bemerkenswertes Infiltrat feststellen. Auch bei der Palpation durch Kompression rief man keinerlei Schmerzgefühl an irgend einem Punkte hervor, und nicht einmal an der Oberfläche der leicht atrophischen Stellen konnte man mit dem Streichen des Fingers einen Niveauunterschied, eine Vertiefung wahrnehmen.

Nichts abnormes war an der Schleimhaut der Mundhöhle zu finden. Die Untersuchung der Schleimhäute schien mir notwendig auch in bezug auf diese Dermatose, weil ich, obschon gleichzeitig existierende Läsionen der Schleimhäute in keinem der von Majocchi und der Mehrheit der Beobachter gesammelten Fälle beschrieben worden sind, doch erinnerte, daß Ciarrocchi 1907 in der ital. dermatol Gesellschaft bei Gelegenheit der Diskussion, die dem von Ferrari vorgestellten Falle von Purpura annularis teleangiectodes folgte, auf eine Varietät von Purpura annularis teleangiectodes ausschließlich an der Schleimhaut der Vulva und Vagina hingewiesen und Brandweiner im Februar 1910 in der dermatol. Gesellschaft zu Wien ein Kind von 11 Jahren demonstriert hatte, bei dem die Purpura annularis, abgesehen von kutanen Läsionen mit Lokalisation an den Extremitäten,



Achselhöhlen, Hals, auch in einer annulären Läsion an der Schleimhaut der linken Wange zum Ausdruck kam. Ich habe durch ziemlich häufige Beobachtung fast acht Monate lang den Verlauf dieser Dermatose verfolgen können, und während dieser Zeitperiode ist sie zirkumskript an den unteren Extremitäten geblieben; ich habe einige zirzinäre Figuren infolge des Auftretens neuer kleiner punktförmiger Angiektasien sich zu Ringen vervollständigen sehen, aber in keinem einzigen Punkte habe ich die Bildung neuer annulärer Figuren durch zentrifugale Progression initialer lentikulärer Flecke, bei denen sich der hämorrhagische teleangiektatische Grund des zentralen Teiles erschöpft hätte, wahrnehmen können.

Man konnte jedoch aus der Summe der beobachteten Tatsachen die langsame morphologische Entwicklung der Dermatose rekonstruieren, und zwar in einer dem nosographischen von Majocchi beschriebenen Bilde vollkommen entsprechenden Weise. In der Tat zeigte sich die Dermatose in meinem Falle morphologisch in teleangiektatischen Flecken, die bei Glasdruck vollständig verschwanden und in hämorrhagischen Flecken, die bei Glasdruck entweder nicht verschwanden oder nur schwächer wurden. Diese in annulären und gewundenen Bildungen gruppierten Elemente stellten ihrerseits die beiden hauptsächlichen Stadien oder sukzessiven Perioden der Krankheit dar, nämlich das teleangiektatische und das hämorrhagisch-pigmentäre Stadium, dem zuletzt (wie in meinem Falle) als nicht konstanter Ausgang ein atrophisches, zuweilen nur an einigen Stellen nachweisbares Stadium folgt.

Anderseits trugen in meinem Falle dazu bei die Charaktere des Bildes zu vervollständigen die symmetrische Anordnung der Dermatose, ihr ausschließlicher Sitz an den unteren Extremitäten (die, worauf Majocchi aufmerksam gemacht hat, den topographischen Elektionssitz darstellen, da die Dermatose sich nur selten und sekundär auf den Stamm hin ausdehnt), das Fehlen jeder konkomittierenden oder dem Auftreten der Dermatose vorangehenden subjektiven Störung, und schließlich ihr Verlauf, der außergewöhnlich langsam ist im Vergleich zu der rapiden Entwicklung aller anderen, zur Kategorie der Purpura gehörenden Dermatosen.

Die hämorrhagisch-pigmentäre Periode folgt in der Zeitordnung der teleangiektatischen Periode, von der sie jedoch einen nicht notwendigen Ausgang darstellt, weil manchmal die Angiektasie unverändert während der ganzen Dauer der Dermatose bleibt; diese Sukzession der beiden Perioden bindet sie jedoch derart untereinander, daß sie gleichzeitig eine neben der anderen existieren können. Eine wichtige klinische Besonderheit besteht in dem immer oberflächlichen Sitz der Hämorrhagien, im Gegensatz zu dem, was bei den gewöhnlichen Formen von Purpura vorkommt, die im allgemeinen tiefer sind. Nach einer von Fall zu Fall und von Fleck zu Fleck variierenden Dauer wird der hämorrhagische Fleck ein Pigmentfleck durch Blutpigment, der durch



sukzessive Veränderung des Grades der Farbtönung von braungelb zu hellgelb geht, um vollständig zu verschwinden, wenn das resorbierte Extravasat die restitutio ad integrum zurückläßt oder als Ausgang jene Atrophie, die deshalb nicht konstant das atrophische Endstadium der Purpura annularis teleangiectodes darstellt, und die, wenn sie sich in Haarregionen entwickelt, leichter nachweisbar sein kann durch die mit ihr einhergehende Alopekie.

Histologische Untersuchungen.

Bei meinem Kranken habe ich eine ausgedehnte Biopsie an der äußeren Seite des rechten Schenkels ausführen können, indem ich eine ringförmige Stelle entfernte, deren zentraler Teil deutliche Zeichen von Atrophie darbot, während die Ringwindung durch punkt- oder linsenförmige teleangiektatische und hämorrhagische Flecke dargestellt war. So konnte ich bei diesem Stück, das zum Teil in Alkohol absol., zum Teil in Flemmingscher Flüssigkeit fixiert wurde, mit den verschiedenen, zu dem Zwecke geeignetsten Färbemethoden, den Entwicklungsmechanismus des gleichzeitig existierenden angioektatischen, hämorrhagischen und atrophischen Zustandes erforschen. Und indem ich das Resultat dieser meiner histologischen Untersuchungen berichte, halte ich es für nützlich in einer Reihenfolge vorzugehen, die der morphologischen Chronologie der Dermatose entspricht; ich teile nämlich die Beschreibung meiner Befunde in zwei Teile, von denen der eine den annulären hämorrhagischen teleangiektatischen Rand, der andere die zentrale atrophische Stelle betrifft.

In dem atrophischen Bezirke erschien die Epidermis im ganzen sehr verdünnt.

In dem mehr zentralen Teile der atrophischen Stelle, wo die Atrophie stärker ausgesprochen war, war das Epidermisband völlig ohne interpapilläre Zapfen und reduziert zu einem dünnen vollkommen geraden Streifen nach der Dermagrenze hin; in einigen Schnitten konnte man an der freien Oberfläche der atrophischen Stelle noch einen amorphen Block degenerierter Epidermis entdecken, die im Begriff war sich abzulösen, und es war sehr interessant, nach dem Rande dieser atrophi-

schen Zone hin ihre Vertiefung zu konstatieren im Vergleich zu der dem hämorrhagischen, teleangiektatischen Ringe entsprechenden Zone, insofern als diese Randzone sich fast brüsk über das Niveau der atrophischen Vertiefung zu erheben schien. Wo die Epidermis etwas weniger dünn war, zeigte sie nach der Dermagrenze hin einige leichte Ondulationen oder konische Hervorragungen als Residuen der dem Verschwinden entgegengehenden interpapillären Zapfen; auch ihre Oberfläche war nicht flach, sondern zeigte sich in Form einer unregelmäßigen Wellenlinie infolge zahlreicher mehr oder weniger ausgesprochener trichterförmiger Einbuchtungen. Die Verdünnung betraf in diesem atrophischen Bezirk alle Epidermisschichten, aber besonders die Malpighische Schicht, die zu wenigen Reihen verkleinerter Zellen reduziert war; die Hornschicht war dünn, homogen aber locker, das Stratum granulosum fehlte fast vollständig oder war hier und da durch einige seltene Zellen repräsentiert, die arm waren an Keratohyalinkörnern; in der Basalschicht waren die etwas abgeflachten Zellen fast frei von Pigment. Einige Male fanden sich im Grunde der oben erwähnten Epidermiseinbuchtungen Anhäufungen dünner, trockener Hornelemente, die im Begriff waren, sie von dem Reste der unterliegenden Epidermis abzulösen.

Im Derma waren die Papillen vollständig verschwunden, und nur in einigen Schnitten beobachtete man nach dem mehr peripher gelegenen Teile der atrophischen Zone hin leichte Erhebungen, die in direkter Beziehung zu den oben beschriebenen Einbuchtungen der Epidermis standen. Die oberflächliche subepidermoidale Dermaschicht erschien kompakter und homogener als das unterliegende retikuläre Derma, wo die Kollagenbündel, die sich normal färbten, mehr oder weniger auseinandergerissen schienen durch Ektasien von Lymphlakunen; zwischen den Kollagenbündeln bemerkte man wenige spindel- und sternförmige Bindegewebszellen, besonders um die Kapillaren herum. In der mehr oberflächlichen, dem abgeflachten Papillarkörper entsprechenden Portion fehlten die fibrillären elastischen Flöckchen der Papillen (diese waren verschwunden), während in dem subpapillaren Derma die elastischen Fasern mit normaler Färbbarkeit durch Orzein noch

ziemlich gut erhalten schienen, auch in ihrer Anordnung und Quantität. Im mittleren und tieferen Derma zeigten sich jedoch die elastischen Fasern, obschon keine bemerkenswerten quantitativen oder qualitativen Alterationen nachweisbar waren, in horizontalen, wellenförmigen, zuweilen dichten, zuweilen etwas lockeren Bündeln (wie die Kollagenfasern) angeordnet.

Das glatte Muskelgewebe war dermaßen reduziert, daß es meist nur noch in wenigen Schnitten in Form einzelner kleiner faserloscr, inmitten des Binde- und elastischen Gewebes isolierter Bündel nachweisbar war, ohne daß es möglich gewesen wäre, es an einigen Stellen in Beziehung zu Follikeln zu entdecken, da diese vollständig verschwunden waren wie auch die Talgdrüsen, von denen man keine Spur mehr fand; vielleicht stellten die kleinen trichterförmigen, oben beschriebenen Einbuchtungen der Epidermis die letzten anatomischen Rudimente der von der Atrophie befallenen Haartalgdrüsenfollikel dar.

Im tiefen Derma und besonders im Hypoderm gelang es noch einige Schweißdrüsenknäuel zu entdecken, die jedoch sehr reduziert und deformiert aussahen; die Fettzellen des Panniculars adiposus des Hypoderms, der eine bedeutende Atrophie zeigte, sahen leer, schlaff und retrahiert aus, so daß einige übrig gebliebene Knäuel des Hypoderms fast losgelöst waren von jeder Beziehung mit den Fettzellen.

In bezug auf die Blutgefäße muß vor allen Dingen hervorgehoben werden, daß die Blutzirkulation fast vollständig in den dem verschwundenen Papillarkörper entsprechenden Dermaschichten fehlte und sehr reduziert war in dem ganzen Derma, wo man einige ektatische Kapillaren besonders nach den tieferen Schichten hin bemerkte.

Besondere Erwähnung verdienen die Alterationen, die man in den kleinen, an der Grenze zwischen Derma und Hypoderm gelegenen Arterien fand, und die sich in Form von Endoarteritis obliterans offenbarten, die ganz besonders auf Kosten der Intima sich entwickelte. Diese Alteration wurde in ihren Befunden von Majocchi selbst beschrieben und dann auch von jenen wenigen Autoren bestätigt, denen bei ihren Beobachtungen eine histologische Untersuchung möglich war.

Bei genauem Studium dieser Alteration der kleinen Arterien konnte man konstatieren, daß die Adventitia nicht aktiv an dem Prozesse teilnahm, es fehlten nämlich die Zeichen einer Exoarteritis; die äußere Wandung zeigte sich gleichmäßig verdünnt und bestehend aus Bindegewebsbündeln mit spärlichen fixen Zellen oder auch faserlos und deshalb scheinbar verdickt an einzelnen Stellen, wo die Entfaserung stärker war; die Tunica media ihrerseits zeigte sich von normaler Dicke oder sah auch verdickt aus, insofern als sie faserlos war, d. h. gebildet aus Bündeln von lockeren und untereinander abstehenden Muskelzellen. Wenig gut abgesetzt von der Tunica media zeigte sich die Intima in Querschnitten so stark verdickt, daß beim ersten Grade das Gefäßlumen zu einer dreieckigen oder elliptischen mehr oder weniger dünnen Spalte reduziert war, während es beim zweiten Grade zur vollständigen Obliteration kam. Wo beim ersten Grade das Gefäßlumen noch in Form einer kleinen dreieckigen oder elliptischen Lücke erschien, war es mit abgeflachten und in ihrem Protoplasma alterierten Endothelzellen ausgekleidet, und das neugebildete Gewebe der Intima bestand vorwiegend aus fixen Bindegewebszellen; in dem kleinen Feld des übrig gebliebenen Gefäßlumens fanden sich weder deformierte rote Blutkörperchen noch Blutdetritus. Und anderseits war es an keiner Stelle des Dermas und Hypoderms dieser atrophischen Zone möglich, Kapillaren oder kleine arterielle, mit Blut angefüllte Gefäße oder hämorrhagische Herde zu finden. Wo dagegen beim zweiten Grade die kleine Arterie schon verschlossen war, zeigte sie im Querschnitt inmitten der atrophischen Fettzellen das Aussehen einer ovalen oder rundlichen Scheibe mit fibröser kompakter Struktur, besonders nach ihrem zentralen Teile hin; das neugebildete Gewebe der Intima bestand in der Tat aus kompakten Bindegewebsbündeln mit longitudinalem oder zirkulärem konzentrischen Verlauf, in denen man nur wenige spindel- oder sternförmige Zellen demonstrieren konnte.

Die Färbung mit Orzein demonstrierte außerdem, daß die innere elastische Membran schon zu wenigen Fibrillen in den kleinen Arterien reduziert war, in denen sich der obliterierende Prozeß entwickelte, und vollständig in den schon verschlossenen kleinen Arterien verschwunden war.



Wenn man jedoch nach der Peripherie dieser kleinen, auf dem Wege zur Obliteration befindlichen oder schon obliterierten Arterien vorrückte, so bemerkte man noch wohl erhaltene kleine Bündel dünner, elastischer, spiralförmiger Fasern, die in einem konzentrischen Netz angeordnet waren, das nach und nach gegen die sklerosierten Schichten der Intima hin verschwand.

Indem ich jetzt über die histologische Untersuchung der dem annulären hämorrhagischen teleangiektatischen Rand entsprechenden Zone berichte, muß ich erklären, daß ich, wie leicht vorauszusehen war, bei zahlreichen Präparaten in Serienschnitten relativ verschiedene Befunde erhalten habe, je nachdem die untersuchten Schnitte auf noch teleangiektatische Stellen oder solche in mehr oder weniger vorgerückter hämorrhagischer Periode entfielen. Während in der Tat die Epidermis an einigen Punkten noch von normaler Dicke erschien, zeigte sie an anderen Stellen eine größere Dicke mit gut entwickelten, interpapillären Zapfen, und an anderen Stellen wiederum war sie verdünnt und ohne Zapfen oder mit eben angedeuteten Zapfen. So war an den mehr verdickten Stellen das Malpighische Netz fast in Akanthose und bestand aus einer größeren Zahl von Zellreihen mit gnt gefärbten Elementen, das Stratum granulosum war noch sehr deutlich und von einer nicht parakeratotischen Hornschicht bedeckt, die relativ gut entwickelt war, aber locker und im Begriff sich in Lamellen zu teilen; an den dünneren Stellen dagegen bestand das Malpighische Netz aus wenigen Schichten, das Stratum granulosum war diskontinuierlich und zeigte nur wenige Granula, das Stratum corneum war einförmig, dünn, ohne Kerne, während die Basalschicht, sehr deutlich an den Stellen normaler oder größerer Dicke, arm an Pigment war an den verdünnten Stellen, ohne daß jedoch in ihr irgend ein Zeichen von Karyokinese nachweisbar war oder daß sie in ihrer Anordnung durch aus dem Derma eingewanderte Elemente gestört schien; nur an einigen Stellen des eine stärkere Akanthose zeigenden Malpighischen Netzes konnte man zu Lasten einzelner Elemente Zeichen von nukleärem und perinukleären Hydrops und Dilatation der interzellulären Räume wahrnehmen.

Das Derma erschien im ganzen verdickt, atrophisch, aber diese Verdickung war in Wirklichkeit auf die Tatsache zurückzuführen, daß die Kollagenbündel, besonders im mittleren und tiefen Derma, sich geschwollen, locker zeigten und von einander getrennt durch dilatierte Lymphräume von meist ovaler oder elliptischer Form, Räume, die besonders ausgesprochen waren um die glatten Muskeln herum, die deshalb auf dem Dermagrunde fast isoliert aussahen. Die Papillen waren niedrig oder verschwunden, nur in den der verdünnten Epidermis ohne Zapfen oder mit rudimentären Zapfen entsprechenden Punkten. Das Hypoderm seinerseits bestand aus einem lockeren Zellgewebe, in dem man nicht wenige fettarme und schon geschrumpfte und retrahierte Zellen zu bemerken anfing.

Das elastische Gewebe bot noch eine normale Verteilung in den oberflächlichen Dermaschichten dar, während es im mittleren und tiefen Derma aus einem Geflecht von Fasern bestand, die, obschon sie weder quantitativ noch qualitativ alteriert waren, sich doch in großen Maschen angeordnet zeigten, die der starken Lockerung der kollagenen Fasern entsprachen. Im Hypoderm dagegen zeigte das elastische Gewebe hier und da deutliche Zeichen einer quantitativen Alteration.

Das glatte Muskelgewebe sowohl in seinen follikulären Bündeln (Arrectores pilorum) als auch in seinen intradermalen Bündeln zeigte dasselbe Aussehen von Hypertrophie wie das Derma im ganzen, aber in Wirklichkeit konnte man bei starker Vergrößerung konstatieren, daß die Muskelbündel ein geschwollenes Aussehen hatten, weil sie aus wenig kompakten und gelockerten Faserzellen gebildet waren; diese Muskelbündel zeigten sich auch isoliert von den umgebenden Kollagenfasern infolge einer starken Dilatation der perimuskulären Lymphräume, eine Dilatation, die im Einklang stand mit der allgemeinen Lockerung des ganzen kollagenen Gewebes dieses annulären Randes. In einigen mehr gefensterten, mehr dissoziierten Muskelbündeln zeigten sich die Faserzellen zuweilen besonders alteriert, sie sahen nämlich verkleinert und blasser aus mit Erscheinungen nukleärer Chromatolyse oder mit ausgesprochen spiralförmigen Kernen, wie ich sie bei den atrophischen senilen und präsenilen Zuständen der Haut

beschrieben habe, spiralförmige Kerne, die ich in größerer Menge gefunden habe in den wenigen kleinen residualen Bündeln der atrophischen Zone, und die in demselben Präparate nicht in den kleinen noch wohl erhaltenen Muskelbündeln nachweisbar waren. Diese histologische Feststellung scheint mir besonders hervorgehoben werden zu müssen, sei es weil dieser interessante Befund auch der von Majocchi selbst gegebenen histologischen Beschreibung entspricht, sei es weil Herxheimer in einer kürzlich erschienenen Arbeit für den spiralförmigen Kern, den ich in den glatten Muskelfasern der senilen und präsenilen Haut gefunden habe, eine von der meinen abweichende Deutung geben zu können glaubte.

Das elastische Netz, das die Muskelbündel bekleidete, erschien in höherem Grade verdünnt oder unterbrochen in Korrespondenz jener Bündel, die stärker dissoziiert waren, aber durch die dilatierten perimuskulären Räume hindurch sah man ziemlich gut erhaltene elastische Fasern, die sich in die elastischen Faserzüge des umgebenden Dermas fortsetzten.

Die Beziehungen der Musculi arrectores zu dem Haartalgdrüsenapparat variierten auch von Stelle zu Stelle; wo der Follikel noch ziemlich gut erhalten war, bemerkte man doch an seiner Basis die Zeichen einer chronischen Perifollikulitis, d. h. eine starke Vermehrung fixer Bindegewebszellen, eine Ektasie der Kapillaren und Lymphgefäße zuweilen mit mehr oder weniger ausgedehnten hämorrhagischen Extravasaten je nach dem Stadium, in dem sich die betroffene Stelle befand. Aus der Untersuchung der Stellen, wo die Alterationen mehr vorgerückt waren, konnte man begreifen, wie die Bindegewebsscheiden des Follikels zur Dissoziation und Entfaserung kamen und auch wie sich der entsprechende M. arrector dissoziierte; nachdem dieser angeschwollen war, komprimierte er die Talgdrüse, indem er eine mehr oder weniger ausgesprochene Degeneration der Epithelien dieser Drüse hervorrief. Die fibroblastische Tendenz der perifollikulären Bindegewebszellen erklärte auch, wie eine Sklerose verschiedenen Grades des perifollikulären Bindegewebes, je nach den verschiedenen untersuchten Stellen, durch Einschnürung der ektatischen Ge-

fäße die progressive Atrophie des Follikels und der Drüse und die konsekutive Isolierung des M. arrector hervorrufen konnte, der entfasert und von hyaliner Degeneration befallen, dann seinerseits zum Verschwinden neigte.

Läsionen verschiedenen Grades fanden sich auch zu Lasten der intradermalen und hypodermalen Schweißdrüsen, die sich infolge der enormen Dilatation der periglomerulären Lymphräume ebenfalls von einem Prozeß progressiver Atrophie befallen zeigten.

Im Kontrast standen die Dermastellen ohne Papillen, wo die Kapillarzirkulation arm war, mit den Dermastellen, wo in den Papillen große ektatische varikuöse Kapillarschlingen verliefen. Auch im subpapillären und mittleren und tiefen Derma, besonders um die Basis der Follikel herum und nahe den Schweißdrüsenknäueln und auch im Hypoderm erschienen die Kapillaren mehr oder weniger ektatisch und gewunden, so daß sie in dem Gefäßgeflecht das Aussehen von Knäueln annahmen; um diese Kapillarektasien herum, deren Endothel sich meist noch adhärent erhielt, bemerkte man auch eine Ektasie, eine Dilatation der Lymphräume und eine zuweilen ziemlich ausgesprochene Proliferation von Bindegewebszellen in verschiedener Entwicklungsphase. Im Gegensatz zu den fast immer leeren Kapillarektasien des oberflächlichen Dermas, zeigten sich besonders die perifollikulären Kapillarektasien des mittleren und tiefen Dermas und des Hypoderms zuweilen angefüllt mit Blut. Man begreift deshalb, wie die prolongierte Ektasie dieser mit Blut angefüllten Kapillaren zur Bildung kleiner hämorrhagischer Herde beitragen könnte.

Die Läsion jedoch, die am meisten bei den Befunden dieses hämorrhagischen teleangiektatischen Ringes die Aufmerksamkeit auf sich zog, war die Ektasie der kleinen Arterien, die im Vergleich zu den Kapillarektasien wegen ihres Durchmessers und wegen der Dicke ihrer Wandungen deutlich hervortraten, und die man besonders in einem oder höchstens zwei Exemplaren pro Präparat an den Grenzen zwischen tiefem Derma und Hypoderm wahrnehmen konnte oder etwas nach oben verschoben bis unter die Basis einiger von Atrophie befallener Follikel oder in der Nähe einzelner



Schweißdrüsenknäuel, wo schon eine gewisse Retraktion des Dermas und Hypoderms existierte. In Querschnitten erschienen diese kleinen Arterien unregelmäßig rundlich oder oval, mehr oder weniger in die Länge gezogen, bis sie elliptische Form annahmen, oder sie waren stärker nach einer Seite hin ausgedehnt; in wenigen Längsschnitten hatten sie ein gewundenes, variköses Aussehen. Meist waren diese kleinen ektatischen Arterien leer, aber ich habe doch einzelne stark mit Blut gefüllte sehen können. Wo die Ektasie seit kurzer Zeit datierte, fand man keine bemerkenswerten Alterationen in den Wandungen der kleinen Arterien, aber wo der Prozeß etwas weiter vorgerückt sein mußte, konnte man schon eine Lockerung der Adventitia konstatieren; die Media ihrerseits schien hypertrophisch geworden zu sein, d. h. dicker, aber in Wirklichkeit hing diese Dicke von dem Umstande ab, daß die Muskelfaserzellen der mehr peripheren Bündel weniger kompakt geworden waren. In stärker alterierten Gefäßen erschien diese Dissoziation auch auf die mehr konzentrischen Muskelbündel ausgedehnt, die von leeren interfibrillären Räumen durchlöchert aussahen. Diese Dissoziation der Faserzellen war bei einigen Gefäßen nicht einförmig über die ganze Zirkumferenz der Tunica media verteilt, sondern da sie nach einer Seite überwog, verlieh sie dem Querschnitt der kleinen Arterie ein deformiertes, meist kropfartiges Aussehen. Aus der Untersuchung meiner Präparate habe ich keine Stütze für eine von Radaeli vorgebrachte Hypothese finden können; Radaeli, der bei einigen Gefäßen eine starke Dickenzunahme der Media gefunden hatte, die nicht proportional war dem Grade von Lockerung der Faserzellen oder der leichten Volumenszunahme, die diese Faserzellen durch beginnende Degenerationsprozesse hatten erleiden können, sprach den Zweifel aus, daß man in einer ersten Zeit der Gefäßalteration eine wahre Hyperplasie der Muskularis selbst haben könnte. Ich habe in den peripheren Schichten der Tunica media einiger Gefäße eine so ausgesprochene Dissoziation gefunden, daß sie die Anwesenheit einiger Muskelfasern inmitten des gelockerten perivasalen Bindegewebes als durch dissoziierte Muskelbündelchen bedingt erklären konnte, die durch die Adventitia hindurch in verschie-

dene Entfernungen von der Peripherie der kleinen Arterie gedrängt sein mußten. In den Gefäßen, wo die Dissoziation der Tunica muscularis noch relativ wenig ausgesprochen war, und wo die Faserzellen keine Degenerationszeichen aufwiesen, war die elastische äußere Membran noch gut erhalten und die Tunica intima erschien, trotz der ektatischen Spannung noch mit meist gut gefärbten, selten geschwollenen Endothelzellen bekleidet. In anderen Gefäßen dagegen zeigte sich die Tunica media einförmig oder nur an einzelnen Stellen von hyaliner Degeneration betroffen; die einzelnen Muskelfaserzellen waren in ihren Rändern nicht gut ausgeprägt oder schon homogen, ohne Kern oder mit Kernchromatolyse oder mit spiralförmigem Kern; die Adventitia war stark gelockert und entfasert, die innere elastische Membran schlecht gefärbt und die Endothelbekleidung diskontinuierlich, dargestellt durch wenige stark geschwollene Endothelzellen, die im Begriff waren, sich abzulösen. Nahe bei so alterierten kleinen Arterien fanden sich andere, wo durch die progressiv verminderte Resistenz der verschiedenen Gefäßhäute der endovasale Druck an den am meisten geschädigten und deshalb nachgiebigsten Stellen — wo das Epithel sich schon abgelöst hatte — zur Bildung kleiner aneurysmatischer Hervorragungen (miliariforme Aneurysmen) geführt hatte; die Wandungen dieser Aneurysmen bestanden fast ausschließlich aus einer dünnen Ausbuchtung der Tunica media. Aus der leicht eintretenden Ruptur dieser Aneurysmen erklärte man das Vorhandensein mehr oder weniger diffuser hämorrhagischer Herde in der Nachbarschaft einzelner schon gebrochener kleiner Arterien. Majocchi hat besonderen Wert darauf gelegt, hervorzuheben, daß die arteriellen bei der Purpura annularis gefundenen Läsionen gar nicht mit den von Syphilis abhängigen zu vergleichen sind; in der Tat besteht bei der Endoarteritis obliterans syphilitica fast immer Exoarteritis und zuweilen auch Panarteritis, während bei der Purpura annularis die Adventitia nicht aktiv an dem Prozesse teilnimmt und die Endoarteritis obliterans auf Kosten der Intima verläuft; während außerdem bei der Purpura annularis die Arterienektasie von einer hyalinen Degeneration besonders der Tunica muscularis herrührt, geht



voran und folgt der syphilitischen Arterienektasie immer Endoarteritis und Exoarteritis.

Nach dem Gesamtbilde der histologischen Befunde erschien der Mechanismus der Pathogenese klar; der Prozeß begann mit einer Endoarteritis obliterans zu Lasten einer kleinen Arterie des Hypoderms; indem so der endovasale Druck eine Störung erfährt, wird außer den langsam sich entwickelnden Phänomenen, die von der konsekutiven Stauung im venösen, lymphatischen System der von jener Arterie irrigierten Zone abhängen (Lockerung des kollagenen, elastischen und glatten Muskelgewebes, Sklerose, Atrophie), eine Ektasie in den die obliterierte Arterie umgebenden Kapillaren und Arterien hervorgerufen mit folgender Hämorrhagie durch Ruptur der degenerierten Wandungen der ektatischen Arterien (hämorrhagischer teleangiektatischer Ring).

Um die annuläre Konfiguration zu erklären, nimmt Majocchi an, daß sie von der Tatsache abhänge, daß die Endoarteritis obliterans durch Verminderung der vis a tergo des zirkulatorischen Impulses Erscheinungen von Stase und Ektasie in dem Gebiete terminaler Verteilung des der obliterierten Arterie entsprechenden Gefäßkegels hervorriefe, und daß sich so eben so viele neue teleangiektatische und hämorrhagische, deshalb in zirkulärer Form längs der basalen Zirkumferenz des Gefäßkegels selbst angeordnete Herde bildeten.

Radaeli hat eine andere Hypothese für die Deutung dieser annulären Figuration vorschlagen wollen. Von der Betrachtung ausgehend, daß man nach Injektion einer Farbsubstanz in ein Hautgefäß in einer ersten Zeit die Färbung rundlicher oder ovaler Stellen erhält, von denen eine jede dem ziemlich autonomen Territorium terminaler Verteilung einer kleinen tiefen Arterie entspricht, die sich mit ihren Verzweigungen nach der freien Oberfläche hin in der Art eines Kegels ausbreitet (Kegel direkter Irrigation), weiterhin von der Betrachtung ausgehend, daß man in einer zweiten Zeit, wenn man mit der Injektion der Farbsubstanz fortfährt, sieht, daß die verschiedenen rundlichen Stellen miteinander anastomosieren, weil die Farbsubstanz wegen des größeren Injektionsdruckes



dazu gekommen ist, in die Gefäße einzudringen, welche die verschiedenen Kegel direkter Irrigation oder Bezirke direkter Irrigation miteinander verbinden, kommt Radaeli zu der Auffassung, daß die diesen Anastomosensystemen entsprechenden Zonen, Zonen, die ringförmig um die Kegel direkter Irrigation angeordnet sind, gedeutet werden müssen als Bezirke reduzierter Zirkulation; so müßten denn in diesen Bezirken reduzierter Zirkulation, da der zirkulatorische Druck weniger direkt dorthin gelangt, folgerichtig auch leichter Stauungserscheinungen vorkommen, ein Faktum, das man z. B. bei der Livido annularis per frigorem beobachtet, wo die annulären Figuren, wie Radaeli mit Recht bemerkt, in Form und Größe den Figuren der Purpura Majocchis sehr ähnlich sind. Bei der Purpura annularis müßten, da der zirkulatorische Impuls durch einen langsamen, graduellen Prozeß von Endoarteritis obliterans abnehme, die Stase und die Ektasien in der Zone reduzierter Zirkulation auftreten; die Bildung des hämorrhagischen teleangiektatischen Ringes sei deshalb bis zu einem gewissen Punkte sekundär.

Trotz der langen Beobachtung habe ich in meinem Falle nicht die Bildung neuer annulärer Figuren überraschen können, und ich bin deshalb nicht imstande meinen Beitrag zugunsten dieser Hypothesen Radaelis und zu denen Majocchis zu geben, Hypothesen, die, wie mir scheint, immerhin miteinander in Einklang gebracht werden können. Ich glaube in der Tat, daß das langsame Fortschreiten des obliterierenden Prozesses sich zuerst in seinen dystrophischen Effekten bei der im Ringe direkter Zirkulation liegenden Zone fühlbar macht, und daß sich sekundär, wenn der obliterierende Prozeß vollständig ist, um diese Zone herum, die klinisch schon gradweise durch eine ektatische punktförmige und dann diffuse hämorrhagische Stelle zum Ausdruck gekommen ist, der wahre hämorrhagische teleangiektatische Ring in der Zone reduzierter Zirkulation bildet, während in der zentralen Zone der letzte pathologische Epilog, nämlich die Atrophie fortfahren kann, sich zu entwickeln; so würde sich auch das zentrifugale Wachstum der verschiedenen Stellen erklären.



Ätiologie.

Majocchi hält das männliche Geschlecht für die Krankheit prädisponiert, und in der Tat betrafen sechs von den sieben durch ihn gesammelten Fällen das männliçhe Geschlecht, wie auch der größte Teil der bis heute beschriebenen Fälle. Der Kranke meiner ersten Beobachtung war ein Knabe von 11 Jahren, der gegenwärtige Fall betrifft einen jungen Mann von 24 Jahren. Der Fall von Verrotti betraf eine 42jähr. Frau. Das Alter scheint keinen Einfluß bei der Entwicklung der Krankheit zu haben, denn ein Fall von Majocchi betraf einen Neugeborenen, und ein von Brandweiner der Wiener dermatologischen Gesellschaft am 23. Februar 1910 vorgestellter Fall betraf ein Kind von 11 Jahren, wie mein 1908 beobachteter Fall.

Majocchi hat sowohl auf Grund seiner klinischen Beobachtungen als auch gestützt auf das histologische Bild der Endoarteritis obliterans von der Ätiologie der Erkrankung die Syphilis ausschließen zu können geglaubt, eine Ausschließung, die auch durch die klinischen Ergebnisse anderer Beobachter (Brandweiner, Ferrari, Sachs, Ossola, Balzer, Verrotti, Radaeli, Truffi) bestätigt wurde. Auch meine beiden Kranken waren nicht syphilitisch. De Amicis dagegen gab bei Gelegenheit der Vorstellung des Falles von Ferrari im Jahre 1907 die Hypothese eines möglichen Einflusses der Syphilis zu, da er Spuren vorausgegangener Lues bei einem mit Purpura annularis teleangiectodes behafteten Kranken gefunden hatte. So behauptete auch Breda, daß er bei einem Kranken, der sich vor zehn Jahren mit Syphilis infiziert hatte, eine Dermatose an Extremitäten und Stamm beobachtet habe, die morphologisch der Purpura annularis entsprach, wobei er jedoch hinzufügte, daß diese Eruption einige Monate andauerte, refraktär einer starken und variierenden antisyphilitischen Behandlung gegenüber.

Auch Brocq möchte, wie mir durch eine mündliche Erklärung resultiert, in der Syphilis einen ätiologischen Faktor der Purpura Majocchis anerkennen.



Brandweiner hat einen Fall von Purpura annularis beobachtet, bei dem gleichzeitig syphilitische Manifestationen existierten; auf eine spezifische Kur hin gingen letztere zurück, während die Purpura blieb.

Der von mir im Jahre 1908 beobachtete Fall betraf ein 11jähriges Kind, bei dem eine manifeste tuberkulöse Vererbung bestand, in Anbetracht deren es mir opportun erschien, daran zu erinnern, daß Balzer an ein Tuberkulid gedacht hatte in bezug auf einen mit Purpura annularis teleangiectodes behafteten Kranken, den er mit Galup der französischen dermatologischen Gesellschaft im Januar 1908 vorgestellt hatte.

Auch der von Radaeli studierte Fall war sicher tuberkulös, und Radaeli hat diesem Faktum besondere Bedeutung beilegen wollen, indem er auf meine und Balzers Beobachtung aufmerksam machte.

Gaucher und Louste ihrerseits haben im März 1909 der französischen dermatologischen Gesellschaft einen Fall von „Purpura des membres inferieurs d'origine tuberculeuse" mitgeteilt. Es ist zwar richtig, daß in dieser von Gaucher und Louste beschriebenen Purpura die annuläre Figuration fehlte, aber in Anbetracht immerhin ihres Sitzes an den unteren Extremitäten, der den Lieblingssitz der Purpura annularis teleangiectodes bildet, und in Anbetracht meines Falles und des von Balzer und Galup und von Radaeli scheint es mir nützlich daran zu erinnern, daß Jona noch neuerdings mit seinen Studien bei den Purpuraformen der Tuberkulösen hat verweilen wollen, wobei er sich geneigt zeigte, dieselben als durch toxische Alterationen der Hautarterien bedingt zu interpretieren. Der Kranke, der Gegenstand meiner Beobachtung war, hatte grazile Konstitution wie auch seine Brüder; ein Bruder von ihm war in zartem Alter an tuberkulöser Meningitis gestorben.

Die toxische Theorie ist anderseits diejenige, der Majocchi selbst die größte ätiologische Wahrscheinlichkeit zuschreiben zu müssen glaubt. Er erinnert in der Tat daran, wie durch Therese und Claude Erscheinungen von Endoarteritis atheromatosa experimentell bei Tieren infolge der Wirkung verschiedener Mikrobentoxine (Diphtherie - Strepto-



kokkentoxine) hervorgerufen und wie anderseits identische Erscheinungen auch in Fällen chronischer Vergiftung, wie beim Saturnismus und Alkoholismus, beobachtet worden seien. Und indem er neben die langsam verlaufenden toxischen Prozesse auch den Arthritismus stellt, zieht Majocchi in dem Gedanken an den häufigen Einfluß des Arthritismus auf die hämorrhagischen Dermatosen auch eine arthritische gichtische Intoxikation als möglichen ätiologischen Faktor in Betracht, wobei er sich auf die Tatsache stützt, daß bei einigen seiner Kranken einige Präzedentien in diesem Sinne in der Familie vorlagen und bei einzelnen anderen Arthralgien einiger Gelenke aufgetreten waren. Der Großvater väterlicherseits des von Ferrari beobachteten Kranken hatte wiederholte arthritische Anfälle, die auf Harnsäure zurückzuführen waren. Auch mein zweiter Kranker hatte sich über Arthralgien in der Ausbruchsperiode der Dermatose beklagt. In dem von Sachs beschriebenen Falle hatte drei Wochen vor dem Auftreten der Dermatose ein Gelenkrheumatismus bestanden, und in einem der beiden von Ossola mitgeteilten Fälle hatte der Kranke vor 25 Jahren einen akuten Gelenkrheumatismus durchgemacht, der Konsequenzen am Herzen hinterlassen hatte. Im fünften und sechsten der von Majocchi beschriebenen Fälle konnte man auch begründeten Verdacht auf Autointoxikation intestinalen Ursprungs haben, ebenso wie in dem Falle von Ferrari, der seit zehn Jahren an gastro-intestinalen Störungen litt, und wie in dem zweiten Falle Ossolas, wo diese Störungen seit drei Jahren existierten. Im sechsten Falle Majocchis war den Magen-Darmstörungen Gallensteinkrankheit vorausgegangen, so daß es Majocchi selbst nicht unangebracht schien, auf eine von Brocq beschriebene Beobachtung von Teleangiektasien in multiplen Plaques hinzuweisen, denen Leberkoliken vorausgegangen waren. Auch Verrotti zeigte sich übrigens der Auffassung zugeneigt, daß in seinem Falle bei der Produktion der Hautläsionen ein besonderer Zustand von Autointoxikation im Spiele gewesen sei, der seinen Ursprung haben mußte in funktionellen Unregelmäßigkeiten der Sexualsphäre, und mit dem die gewöhnlichen Leiden (Gastralgie, Migräne) seiner Patientin sich verbanden, eine Auffassung, die er auch durch die Feststellung

bekräftigte, daß diese Störungen sich wenige Monate vor dem Beginn der Eruption und in einer der Menopause naheliegenden Epoche stärker bemerkbar gemacht hatten.

Auch Truffi neigt zur Hypothese einer toxischen Ätiologie.

Es dürfte jedoch den vielfachen ätiologischen Hypothesen gegenüber, die über die toxische Theorie die verschiedenen Beobachter im wesentlichen im Einklang vorgebracht haben, auch ohne daß sie etwas in Hinsicht auf die Natur des toxischen Elements selbst hätten spezifizieren können, wenn man ganz im allgemeinen die irritierende Wirkung in Betracht zieht, die ein toxisches Element auf die Gefäßintima ausüben kann, wahrscheinlich anzunehmen sein, daß das klinische Bild der Purpura annularis teleangiectodes bezeichnen könnte den Exponent gemeinsamer Konvergenz verschiedener Ätiologie toxisch-infektiöser Natur, bei deren Entwicklung vielleicht auch eine gleichzeitige Wirkung des Nervensystems im Spiele sein dürfte.

Literatur.

Majocchi. Sopra una dermatosi teleangiectode non ancora descritta (Purpura annularis). Soc. ital. di dermat. Giornale italiano delle malattie della pelle 1896. Fasc. II.

— Purpura annularis teleangiectodes (Teleangiectasia follicularis annulata). Archiv für Dermatologie und Syphilis 1898. Festschrift zu Ehren von F. J. Pick.

— Purpura annularis teleangiectodes. R. Accademia delle scienze dell' Instituto di Bologna. 29. Mai 1904.

— Purpura annularis teleangiectodes. Soc. ital. di dermatologia 1906.

Brandweiner. Purpura annularis teleangiectodes. Wien. derm. Gesellschaft. Sitzung 29. März 1905 und Monatshefte für prakt. Dermat. 1906. Bd. XLIII, Nr. 10. Archiv für Dermat. Bd. LXXXVIII. pag. 388. Wiener dermat. Gesellschaft. 23. Februar 1910.

Ferrari. Purpura annularis teleangiectodes. Soc. italiana di dermatologia. Atti. 1907.

Balzer e Galup. Purpura annularis teleangiectodes. Soc. franc. de dermat. et Syph. Seance, 9. janvier 1908. Bulletin Nr. 1.



Herxheimer und Kohler. Drei Fälle von Stauungsdermatose (Purpura annularis teleangiectodes?) Verhandl. der deutschen dermatol. Gesellschaft. Frankfurt 1908.

Vignolo Lutati Carlo. Un caso di purpura annularis teleangiectodes. Atti della Societa italiana di dermatologia e sifilografia. 1908.

— Die glatte Muskulatur in den senilen und präsenilen Atrophien der Haut. Archiv für Dermatologie und Syphilis. Bd. LXXIV. 1905.

Kren. Berliner dermat. Gesell. Monatssch. f. prakt. Dermat. 1906.

Arndt. Purpura annularis teleangiectodes. Berlin. derm. Gesell. 14. Mai. 1907.

Hammer. Purpura teleangiectodes. Verhandl. der 78. Versammlung deutscher Naturforscher und Ärzte. Sitz. 19. September 1906.

Ossoba. Contributo allo studio clinica ed anatomo-patologico della purpura annularis teleangiectodes. Atti Soc. ital. di dermat. e sifilografia. 1910.

Radaeli. Sopra un caeso di purpura annularis teleangiectodes. Giornale italiano delle malattie veneree a della pelle. 1911. Fasc. III.

Verrotti. Un caso di purpura annularis teleangiectodes. Giornale internaz. delle scienze medicho. 1911.

Sachs. Purpura annularis teleangiectodes. Wiener dermat. Ges. Sitz. 12. Januar 1910. Arch f. Dermat. Avril 1910.

Truffi. Purpura annularis teleangiectodes. Giornale italiano malattiè della pelle. I Fasc. 1912.

Jona. Le porpore tubercolari. Pathologica anno II. No. 45.

Gaucher et Louste. Purpura des membres inferieurs d'origine tuberculeuse. Soc. de dermat. et syphiligr. Seance 4. mars. 1909. Bull. de la Soc. no. 3. 1909.

Erklärung der Abbildung auf Taf. VIII.

Fig. 1. Klinische Photographie, welche die zirzinäre und annuläre Figuration der Purpura zeigt.

Fig. 2. Ödem des Kollagens; glatte Muskeln mit perifaszikulärem und intrafaszikulärem Ödem.

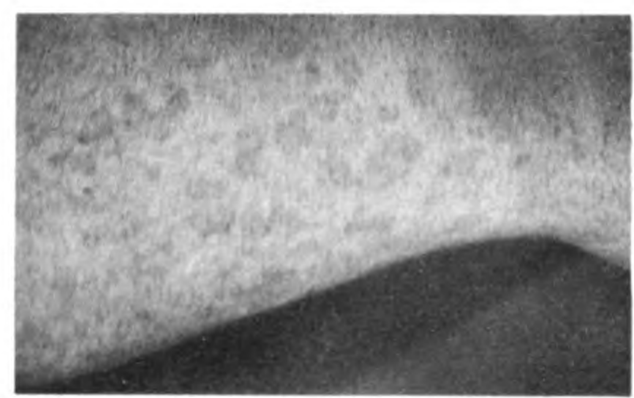
Fig. 3. Prozeß von Endoarteritis obliterans.

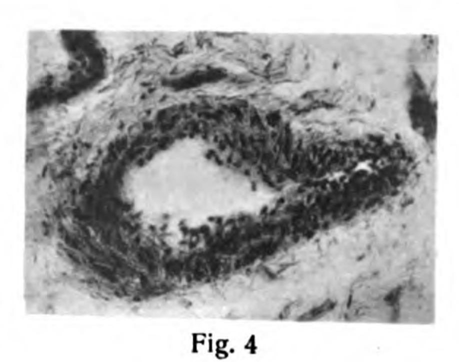
Fig. 4 und 5. Teleangiektatisches Stadium (Bildung miliariformer Aneurysmen).

6. Hämorrhagisches Stadium (Ruptur einer kleinen Arterie).

7. Atrophisches Stadium.

Aus dem Italienischen übersetzt von Dr. J. Ullmann, Rom.


Fig. 1


Fig. 4

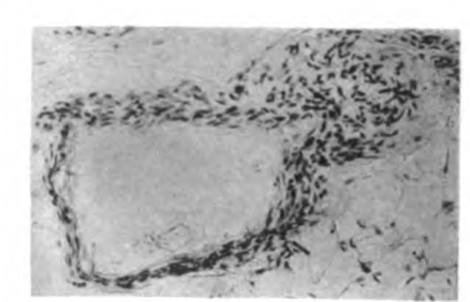
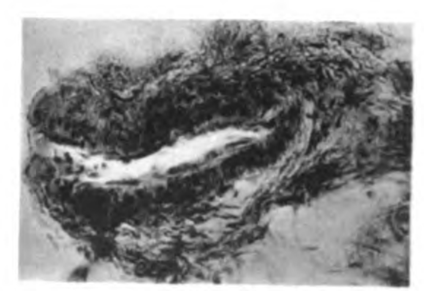
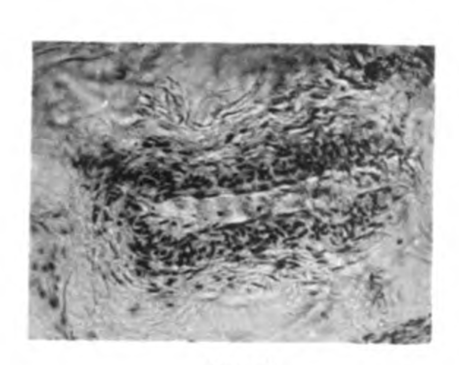
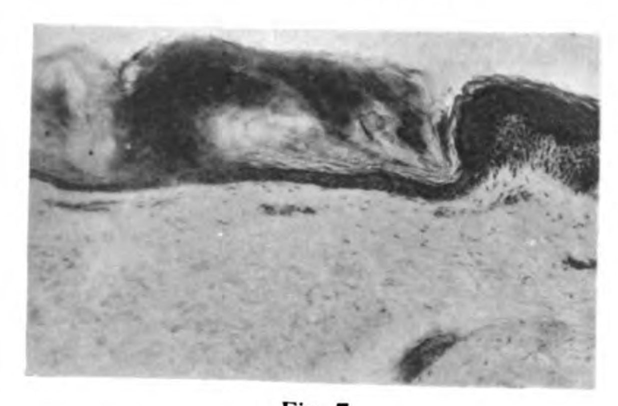

Fig. 5


Fig. 2


Fig. 6


Fig. 3


Fig. 7

Vignolo-Lutati: Purpura teleangiectodes.

Lichtdruck v. Max Jaffé, W

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten der
Kgl. ung. Franz Josef-Universität zu Kolozsvár.
(Direktor Prof. Dr. Th. v. Marschalkó.)

Über die Entstehung des Leucoderma syphiliticum.

Von

Hans Géber,
Assistent der Klinik.

Seitdem das Leucoderma syphiliticum als eine spezifische und charakteristische Erscheinung der Syphilis anerkannt wurde, stellte man über ihre Entstehung und ihr Wesen die verschiedensten Theorien auf. Wir können sie in zwei Gruppen ordnen; nach der ersten Theorie bildet sie eine sekundäre Erscheinung, welche immer nur im Anschluß an vorausgegangene Effloreszenzen auftritt; nach der zweiten Anschauung gibt es auch ein primäres oder idiopathisches Leukoderma. Obwohl von beiden Seiten klinische Beobachtungen, statistische Daten, histologische Untersuchungen zur Unterstützung dieser Theorien ins Feld geführt wurden, herrscht in mancher Richtung noch heute eine Unklarheit.

Auf Veranlassung meines hochgeehrten Chefs Prof. v. Marschalkó habe ich an dem mir zur Verfügung stehenden reichlichen Material unserer Klinik eine Reihe histologische Untersuchungen angestellt, über die ich im folgenden berichten will.

Bei meinen früheren histologischen Untersuchungen an verschiedenen syphilitischen Produkten konnte ich sehr oft jene bekannten Venenveränderungen nachweisen, welche nach Philippsons Untersuchungen im pathogenetischen Sinne als primäre aufzufassen sind. Es lag also der Gedanke sehr nahe,



auch beim Leucoderma syphiliticum nach ähnlichen Veränderungen zu fahnden und zu suchen, ob diese eben auch hier in pathogenetischem Sinne als die primären anzusprechen wären. Zu solchen Untersuchungen braucht man natürlich ein besonderes Material und zwar möglichst frische Fälle, denn nur an solchen kann man die primären Veränderungen noch nachweißen und so den pathogenetischen Zusammenhang studieren.

Solche Fälle zu erhalten ist aber recht schwer, ganz besonders beim Leucoderma syphiliticum. Es handelt sich also um solche Fälle, in welchen wir eigentlich nur hoffen, es könnte sich ein Leukoderm entwickeln, oder um solche, in welchen das Leukoderm eben nur noch angedeutet ist, ganz im Anfangsstadium sich befindet. Denn ist einmal das Leucoderma syphiliticum bereits gut ausgeprägt, also klinisch charakteristisch, so ist es nicht nur möglich, sondern auch wahrscheinlich, daß wir den richtigen Zeitpunkt für die histologischen Untersuchungen bereits verpaßt haben und wir erhalten ein negatives Resultat. So habe ich auch sehr zahlreiche histologische Untersuchungen an genau beobachteten Fällen angestellt, wo ich keine nennenswerten Veränderungen diesbezüglich nachweisen und somit auch keine Einsicht in die Pathogenese des Leucoderma syphiliticum gewinnen konnte. Es waren das Fälle, bei welchen ich annehmen konnte, daß das Leukoderm kurz vorher entstanden ist. Dagegen gelang ich zu positiven Resultaten in anderen Fällen, auf die ich im folgenden näher eingehen will.

I. Cs. J., 36 Jahre alt. Seit 10 Jahren verheiratet. Patient soll früher stets gesund gewesen sein. Über seine Krankheit gibt er an, daß er August 1906 eine Sklerose am Präputium bekommen hat; im November eine Affektion im Munde; es stellte sich Heiserkeit ein, welche drei Monate lang dauerte; bekam aber keine antiluetische Behandlung. April 1907 trat beim Patienten neuerdings starker Raucedo auf und erst jetzt machte er auf ärztliche Anordnung VI. Tour. Hg-Einreibungen, auf das hin sein Leiden sich wesentlich gebessert hatte.

August 1908 suchte er unsere Klinik auf.

Status praesens: Patient ist stark abgemagert, sehr anämisch. Am ganzen Körper, hauptsächlich aber an der Streckseite der Beine und Arme befinden sich linsen- bis hellergroße Geschwüre. Sie sind mit Krusten bedeckt, rundlich, scharf begrenzt uud greifen bis in die Subkutis hinein. Außer den oben erwähnten Geschwüren fühlt man bei der Palpation an der rechten Skapulargegend, an der Streckseite des linken Oberarmes, an der Umbilikalgegend, in der Mitte des rechten Ober



schenkels und an dem inneren Knöchel der rechten unteren Extremität in der Subkutis sitzende Knötchen. Ihre Konsistenz ist derb, sie sind gut abzugrenzen, haben einen Durchmesser von 0·5—2 *cm*; sind auf Druck nicht oder wenig schmerzhaft. Die Haut ist über sie beweglich und zeigt keine Veränderung.

Das Knötchen von der r. Skapulargegend wurde zum Zweck histologischer Untersuchung exzidiert. Dieselbe ergab eine Phlebitis obliterans, umgeben von einer Granulationsgeschwulst, bestehend aus Zellen von verschiedener Form und Größe, in deren Mitte eine kaum bemerkbare Nekrose vorhanden ist.

Patient erhielt 16 Ol. cin.-Inj. à 8—10 *cg*. Oktober 1908 Rezidiv; V. Tour Hg.-Einreibungen.

März 1909 suchte Pat. von neuem die Klinik auf, da sein rechtes Bein, angeblich seit 2 Wochen, stark geschwollen und schmerzhaft ist.

Status praesens: Der ganze Unterschenkel vom Knie an ist geschwollen, ödematös, stark gerötet; auf Druck schmerzhaft. An der inneren Hälfte des rechten Oberschenkels, in Trigonum, kann man einen nußgroßen Knoten von derber Konsistenz tasten. Derselbe ist nicht schmerzhaft und sitzt in der Subkutis. Die Haut ober ihm ist etwas gerötet. Von dem Knoten aus kann man einen federdicken, harten, beweglichen, ca. 8 *cm* langen Strang verfolgen. An der Streckseite des linken Oberarmes, am Bauch, an der rechten Axillargegend, am linken Unterschenkel, ferner in der Lumbalgegend, sowie am linken Schulter sind rundliche, ziemlich scharf begrenzte, depigmentierte Flecken zu sehen, deren Durchmesser 1—2 *cm* beträgt. Die Haut ist an diesen Flecken sonst ganz normal. Man kann weder eine Atrophie noch eine Narbe wahrnehmen. Die Hautfelderung sowie Follikel sind gut ausgeprägt, nur die Haare sind vielleicht an diesem Flecken spärlicher vorhanden.

Nur bei einer sehr genauen Palpation ist unterhalb der obengenannten depigmentierten Flecken eine leichte Schwellung von undeutlichen Grenzen zu fühlen, die in der Subkutis sitzt.

Die Narben, die nach den syphilitischen Geschwüren vom J. 1908 entstanden sind, sind natürlich alle wahrnehmbar.

Ein solcher oben beschriebener Fleck vom linken Unterschenkel wurde behufs histologischer Untersuchung exzidiert.

Nach einer energischen antiluetischen Hg.-Kur heilten sämtliche Veränderungen ab, die Flecken blieben aber unverändert. Vier Monate später sahen wir den Patienten wieder. Die oben beschriebenen depigmentierten Flecken waren noch immer unverändert vorhanden.

Ich halte den Fall klinisch bemerkenswert, erstens wegen der Multiplizität der Gummen, zweitens wegen des Auftretens der depigmentierten Flecke an den Stellen, wo in der Kutis, wenigstens makroskopisch, keine Veränderungen nachweisbar waren.



An diesen Flecken läßt sich mit der größten Sicherheit und Leichtigkeit feststellen, daß es sich hier um eine Depigmentation handelt. Ich denke, daß zur Feststellung, ob an einzelnen Hautstellen eine Hyper- oder Depigmentierung vorhanden ist, in erster Reihe die klinische Untersuchung berufen ist, das höchstens nur das Mikroskop bestätigen kann.

Die mikroskopische Untersuchung kann uns nämlich nur darüber Aufschluß geben, ob auf der betreffenden Hautpartie überhaupt viel oder wenig Pigment vorhanden ist, was wir klinisch ebenfalls leicht konstatieren können; ob aber eine Vermehrung oder Verminderung des Pigmentes vorliegt, das kann das Mikroskop nicht aufdecken, außer wenn es sich um sehr hochgradige Pigmentanhäufung respektive Verminderung handelt, da es allbekannt ist, welchen großen Schwankungen der Pigmentgehalt der menschlichen Haut an den einzelnen Körperstellen bei den verschiedenen Individuen unterworfen ist. Um also bei pathologischen Prozessen von einer Depigmentation oder Hyperpigmentation einzelner Hautstellen nach dem mikroskopischen Bild sprechen zu können, müßte man eigentlich Hautstücke derselben Gegend vor dem Auftreten und nach dem Ablauf des betreffenden Prozesses exzidieren, um vergleichende Untersuchungen anstellen zu können.

Histologie. Das exzidierte Stück wurde in Formalin fixiert, in Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet, alsdann in Serienschnitten zerlegt und untersucht. Zur Kernfärbung benutzte ich Karmin, zur Färbung der elastischen Fasern die Weigertsche Methode.

Die Zerlegung der eingebetteten Gewebsstücke in Serienschnitten ist hier — ebenso wie bei jeder ähnlichen histologischen Untersuchung — ein unerläßliches Postulat, denn nur auf diese Weise ist es möglich über die richtigen topografischen Verhältnisse Aufschluß zu gewinnen und irrtümliche Schlußfolgerungen zu vermeiden.

Das histologische Bild ist folgendes:

Bei schwacher Vergrößerung betrachtet, findet man mitten in der Subkutis ein gut begrenztes Infiltrat, deren Mitte eine kaum bemerkbare Nekrose zeigt. Der obere Rand des Infiltrates reicht bis an die Kutis. Dasselbe besteht aus meistens einkernigen Leukozyten (Plasmazellen), dann aus Zellen, deren Kern auffallend chromatinarm ist und deren Leib aus einem unregelmäßigen, nicht scharf begrenzten, sich kaum färbenden Protoplasmasaum besteht. Sie besitzen nicht selten auch 2—3 Kerne. Auch Riesenzellen (Wucheratrophie Flemmings) sind in großer Zahl vorhanden; dieselben liegen zerstreut im ganzen Infiltrate.

Was die Gefäße anbetrifft, so läßt sich durch Rekonstruktion an den Schnitten folgendes feststellen.

Wir finden eine größere Vene außerhalb des Infiltrates verlaufen, die ebenso wie ihre Äste normal ist. In der Höhe des Infiltrates aber gibt sie einen kleinen Ast ab, der dann das Infiltrat erreichend in das-



selbe eindringt. Er ist bis an die Stelle, wo er das Infiltrat erreicht, ebenfalls normal, nur sind seine Wände etwas infiltriert. Dann aber tritt in seinem Lumen eine Ansammlung spindelförmiger Zellen auf, welche nach einer kurzen Strecke an Stärke dermaßen zunimmt, daß die Vene davon vollständig verschlossen wird. In ihrem weiteren Verlaufe ist ihr Lumen durch die gleichen Zellen wie jene des Infiltrates verschlossen; es sind dies ein- und mehrkernige Rundzellen, Plasmazellen (Entzündungszellen), Epitheloidzellen und einige Riesenzellen. An einzelnen Stellen, wo die Vene auf größere Strecken längs getroffen ist, kann man ein mit Endothelzellen begrenztes feines Lumen wahrnehmen, das der Länge nach des ehemaligen Lumens der verstopften Vene verlauft.

In der Kutis selbst findet man nur Spuren der Entzündung. Die Kapillaren sind etwas erweitert und mit Blut stark überfüllt. In der unteren Partie enthalten sie mehrere Leukozyten. Das Pigment aus den Basalzellen ist beinahe verschwunden. Durch Rekonstruktion der Serienschnitte können wir mit der größten Leichtigkeit auch das feststellen, daß die Grenzen der Depigmentierung beiläufig dieselben sind als die des Infiltrates.

In der Kutis außerhalb der Depigmentierung finden wir in den Lymphspalten einige mit Chromatin dicht gefüllte sogen. Chromatophorzellen. Ihre Gestalt ist verschieden. Manche sind rundlich ohne Verzweigung, andere hingegen haben mehrere oder ziehen sich in die Länge. Ihr Pigmentgehalt ist auch verschieden. So sehen wir, daß es in groben Körnchen verleibt wird oder in sehr feine zerteilt ist. Auch frei in den Lymphspalten können wir Pigmenthaufen bemerken.

Die histologische Untersuchung bestätigt also unsere klinische Untersuchung. Es finden sich in der Kutis-Subkutis Gummata, über denen die Haut pigmentarm ist, die genannten weißen Flecke.

Es drängt sich nun die Frage auf, ob zwischen den beiden Prozessen ein Zusammenhang vorhanden ist, welcher Art ist derselbe und welche Deutung läßt er zu?

Die erste Frage können wir nur bejahend beantworten. Denn wenn wir in Betracht ziehen, daß die Depigmentierung nur oberhalb des Infiltrates scharf abgegrenzt ist, so ist es doch naheliegend, einen Zusammenhang zwischen der Depigmentierung und dem entzündlichen Prozesse anzunehmen. Ein zufälliges Koinzidieren beider Prozesse ist auszuschließen, da wir dieselben Verhältnisse auch an den anderen Körperstellen ebenso gleichzeitig vorfinden, so daß das Zusammengehörigsein beider Prozesse evident ist. Man könnte die obengenannten Flecke noch als Stellen früherer Gummata auffassen,



dies schließt aber unsere pünktliche Beobachtung aus; sie waren an ganz anderen Stellen, außerdem spricht auch der Umstand dagegen, daß wir in denselben nie die geringste Spur von Narben sahen.

Aus der histologischen Untersuchung geht hervor, daß es sich hier um eine in der Subkutis sitzende, vielleicht Monate lange bestehende Entzündung handelt (Gumma syphiliticum). Natürlich läßt sich kaum die Dauer der Entzündung genau feststellen; von jenem Umstande aber, daß ich eine bedeutende Vaskularisation der verstopften Venen sah, kann ich mit großer Wahrscheinlichkeit auf einen länger bestehenden Entzündungsprozeß schließen, den ich auch bei anderweitigen Untersuchungen fand, daß dies erst gewöhnlich nach längerem Bestehen eintritt.

Aus den Untersuchungen von Fürth und Jerusalem, Winkler, Meirowsky u. a. wissen wir, daß das Pigment ein selbständiges Produkt, ein Umsetzungsprozeß der Proteidmoleküle der Epidermiszellen ist und daß autochthone Pigmentbildung auch in den oberen Koriumschichten stattfindet.

Es liegt der Gedanke nahe anzunehmen, daß durch die vom syphilitischen Virus bedingte chronische Entzündung, welche zwar nur bis an die Grenze der Kutis reicht, die Epidermiszellen beschädigt wurden und zwar durch lange Zeit, wodurch sie zu einer autochthonen Pigmentbildung ungeeignet geworden sind. Wir werden in dieser Auffassung auch noch durch unsere histologischen Untersuchungen bestärkt, da beide Prozesse stets ungefähr ganz dieselben Grenzen innehatten.

Ich stelle mir daher die Pathogenese dieser depigmentierten Flecken in folgender Weise vor.

Durch das syphilitische Virus entstand eine in der Subkutis sitzende Phlebitis und Periphlebitis (Gumma syphiliticum) und durch diese lange Zeit hindurch bestehende Entzündung, die bis an die Kutis reicht, werden die Epidermiszellen so beschädigt, daß sie ihre Fähigkeit, Pigment zu produzieren, einbüßen.

Die Richtigkeit dieser Auffassung können wir auch in manchen Fällen klinisch erhärten, in den Fällen, wo wir pünkt-

lich Depigmentierungen beobachten können, wo die Epidermiszellen in ihrer Lebensfähigkeit beschädigt werden, entweder durch pathologische oder mechanische Ursachen. Natürlich wird eine Depigmentierung nicht immer die Folge sein, da, so scheint es mir, genügend tiefgreifende und hauptsächlich längere Zeit dauernde Insulte dazu notwendig sind.

Sz. K., 28 Jahre alt, verheirateter Taglöhner, wurde in die Klinik aufgenommen am 11. Februar 1909.

Im Jahre 1908 (Oktober) wurde er schon an unserer Klinik wegen einer Sklerose am Penis behandelt. Er bekam 18 Radiogol-Pillen (es waren Hg.-Pillen und wurde als Versuch gegeben) und wurde weiter, ambulant, mit 6 Hg-Salizylikum-Injektionen behandelt. 1908 (Dezember) bekam Patient einen papulösen Ausschlag über den ganzen Körper zerstreut. Therapie V Touren Hg-Einreibungen à 3 *g*. Das Exanthem heilt, ohne Veränderungen zu hinterlassen. Im Monat Februar 1909 meldet sich Patient wieder an unserer Klinik wegen starkem Haarausfall.

Status praesens 11./II. 1909: Bei dem kräftig gebauten, gut ernährten Kranken sind in den inneren Organen keine Veränderungen nachznweisen. Eine geringe Lymphadenitis universalis ist zu tasten. Am ganzen Körper, am Hals, sowie auf den Armen und Beinen ist ein kaum merkbares Leukoderma sichtbar. Bei einem vorsichtigen Abtasten der äußeren Seite der beiden Oberarme kann man zerstreut kaum fühlbare, kleine Knötchen in der Tiefe tasten. Sie sind derb, haben ihren Sitz in der Subkutis und die darüber liegende Haut zeigt keine Veränderung. An beiden Armen kann man aber auch ein Leukoderma wahrnehmen, aber nur bei sehr gründlicher Untersuchung und günstiger Beleuchtung. An der Kreuzbeingegend, wo die Haut stärker pigmenthaltig ist, sind erbsen- bis hellergroße, rundliche, scharf begrenzte, weiße Stellen sichtbar, in deren Mitte sich bei einigen ein kaum stecknadelkopfgroßer, punktförmiger, hyperämischer Fleck befindet. Die Falten der Haut an diesen Stellen sind gut ausgeprägt, sowie auch die Follikel. Eine Atrophie oder Narbe ist nirgends zu sehen; aber auch kein Infiltrat zu tasten. Am behaarten Kopf eine typische Alopecia syphilitica.

Ich exzidierte eine von den depigmentierten Stellen der Lumbalgegend, ein Stückchen Haut vom Oberarm samt Subkutis, wo ich ein Leukoderma vermutete, ein Knötchen vom Oberarm und vom behaarten Kopf ein Stücklein Haut behufs histologischer Untersuchung.

Ich halte den Fall klinisch von unserem Standpunkt aus für nennenswert, da wir es hier mit zwei verschiedenen Arten von Depigmentierung zu tun haben, nämlich mit einer scharf begrenzten, sich von der Umgebung gut abhebenden, in einzelnen Flecken auftretenden Depigmentierung, die hauptsächlich



an der Lumbalgegend sichtbar ist und mit einer diffusen, die sich am ganzen Körper bemerkbar macht.

Beide traten zu gleicher Zeit auf und — wie gesagt — eine Alopecia syphilitica schloß sich ihnen an. Sie entstanden, ohne daß an diesen Stellen eine makroskopisch sichtbare Veränderung vorausgegangen wäre. Da aber die vier Veränderungen, nämlich die beiden Depigmentierungen, die Alopecia und die subkutanen Knötchen, zu gleicher Zeit entstanden, lassen uns darauf schließen, daß sie denselben Ursprung, einen hämatogenen, haben und so nahmen wir auch unsere histologischen Untersuchungen in dieser Richtung vor.

Histologie. Die exzidierten Stücke wurden wie im früheren Falle behandelt und natürlich ebenfalls in Serienschnitten untersucht.

In dem Stücke von der Lumbalgegend hatte ich keine nennenswerte Veränderungen gefunden. Nur ein ganz geringes Infiltrat begleitet einige kleinere Venen, die sich teils noch in der Subkutis, teils in der Kutis befinden. Das Chromatin ist auffallend stark verringert, man könnte sagen, ganz verschwunden. Dagegen fand ich in der Randpartie viele dichtgefüllte Chromatophorzellen von verschiedener Größe und Gestalt. In der Mitte des depigmentierten Fleckes kann man etwas narbiges Gewebe wahrnehmen, das mit neuen Kapillaren durchsetzt ist.

Viel interessanter ist für uns der Befund beim anderen Stück vom Oberarm. In der Subkutis, dicht bis an die Kutis greifend, finden wir kleinere herdweise zerstreute Infiltrate, die sich um die kleineren Venen befinden. Sie bestehen aus ein und mehrkernigen Leukozyten. In der Nähe der Kutisgrenze fällt uns schon bei schwacher Vergrößerung ein scharf begrenztes, rundliches Infiltrat auf. Bei starker Vergrößerung sieht man, daß die Hauptmasse des Infiltrates auch hier aus verschiedenen Leukozyten besteht; darunter sich aber auch Zellen mit chromatinarmem Kern und unregelmäßigem Protoplasmasaum befinden. Verfolgen wir nun im weiteren die Schnitte, so sehen wir, daß die oben beschriebenen Zellen sich vermehren und durch die nestförmige Anordnung der Zellen ein auffallendes Bild zustande kommt. Im weiteren Verlauf der Schnitte werden kleine Herde sichtbar, an denen die Zeichen der Nekrose wahrnehmbar sind. Das Protoplasma läßt sich kaum färben und an einigen Stellen finden wir nur eine Koagulationsmasse ohne Zellenstruktur.

Spärlich sind auch mehrkernige Zellen (Riesenzellen) vorhanden.

Inmitten des Infiltrates ist wohl nur mehr an ihren elastischen Fasern eine Vene zu erkennen. Sie ist aber völlig von einer Infiltrationsmasse verstopft und teilweise nekrotisch In der Kutis finden wir zerstreut ganz kleine Infiltrationsherde und in denen ebenfalls die oben genannten Zellen.

In der tiefen Subkutis ist eine große Vene sichtbar. Sie ist recht blutgefüllt, normal. Verfolgen wir nun diese Vene, so sehen wir, daß sie

in ihrem ganzen Verlauf auch normal bleibt. Eben so die Äste, die sie in der Subkutis aufnimmt. Nur um die ganz kleinen Äste ist stellenweise ein geringes Infiltrat zu bemerken.

An den kleineren Ästen der Subkutis-Kutis sind aber schon Veränderungen zu bemerken. Wir finden Stellen in ihrem Verlauf, an welchen wir eine Schwellung ihres Endothels sehen können. Verfolgen wir nun an den Serienschnitten weiter diese Stellen, so bemerken wir, daß an ihrer Wand in das Lumen hervorspringend, eine Zellenansammlung sichtbar wird, die das Lumen der Vene verengt. Diese Zellenansammlung besteht aus einkernigen Leukozyten und aus Zellen von sehr verschiedener Größe und Form, in denen sich mitunter Vakuolen vorfinden. Es kommen auch mitunter nur Protoplasmahäufchen vor. Man könnte sie als Wucherungen des Endothels betrachten. Der Venenast, der das Infiltrat erreicht, wird völlig verstopft und teilweise nekrotisch.

Das histologische Bild der Subkutanknötchen ergab folgendes:

In der Subkutis befindet sich ein scharf begrenztes Infiltrat, zusammengesetzt aus ein- und mehrkernigen Leukozyten, Epitheloidzellen und wenig Riesenzellen. An den Rändern der Zellenansammlung können wir typische Wucheratrophien der Fettzellen sehen. Wir sehen zerstreut kleine Herde, wo sich nur eine leicht färbbare Protoplasmamasse befindet, ohne scharfe Grenzen und Kerne.

Das Hauptinteresse bieten die Gefäßveränderungen, und zwar der Venen. Durch Rekonstruktion aus den Serienschnitten läßt sich folgendes feststellen:

Im gesunden Gewebe verläuft eine größere Vene, die normal ist. In dieselbe mündet ein Ast ein, von dem Infiltrat kommend, der bei der Mündungsstelle ebenfalls normal ist. Verfolgt man diesen Ast, so sehen wir, daß er während seines Verlaufes durch das Infiltrat gänzlich verstopft ist. Die Masse, die das Lumen der Vene anfüllt, besteht aus denselben Zellen, wie das Infiltrat selbst.

Das Stück vom behaarten Kopfe (Alopecia syph.) wurde gleich den anderen untersucht. Bei der Untersuchung fand ich, wie ich es bei Alopecia areata auch öfters sah, und bei A. syph. beinahe immer in meinen untersuchten Fällen, eine tiefsitzende Entzündung, die hauptsächlich um die kleineren Venen lokalisiert ist. Es scheint mir, doch konnte ich dies aus meinen rekonstruierten Serienschnitten nicht ganz nachweisen, daß auch hier die Entzündung sich, wie wir es bei anderen syphilitischen Erscheinungen oft sehen, unregelmäßig auf gewisse Venennetze erstreckt. Sie ist nicht groß, beschränkt sich nur auf Emigration von ein- und mehrkernigen Leukozyten, die sich dicht um die Venen befinden. Die Vene selbst zeigt das Bild einer normalen.

Ein Zellinfiltrat kann man auch am unteren Teile des Haarbalges wahrnehmen. In den kahlen Stellen scheint das Pigment vermindert zu sein.

Ich habe auch ein Stückchen vom Arm nach der älteren Methode Levaditis behandelt und dann ebenfalls in Serienschnitten auf Spiro-



chaeten untersucht. Diese Untersuchung ergab aber ein negatives Resultat, trotzdem die Härtung und Färbung des Gewebes gelungen war.

Aus diesen Untersuchungen geht hervor, daß wir es mit vier verschiedenen Prozessen, die aber pathogenetisch dieselben sind, zu tun haben. Als pathogenetisch primäre Veränderung ist auch hier die Phlebitis obliterans und Periphlebitis (hervorgerufen vom syphilitischen Virus) anzusehen. In dem Stück von der Lumbalgegend konnte ich dies nicht nachweisen. Es steht aber die Frage offen, ob keine Veränderungen stattgefunden haben, die ich in den anderen untersuchten Stücken fand, und ob dieselben nicht schon bis an das Normale zurückgingen, einen viel langsamer restituierenden Pigmentverlust hinterlassend, wie wir es an anderen zahlreichen Untersuchungen von Leukoderma syph. sahen. Ich sah bei meinen Untersuchungen von subkutanen Gummen, und bei anderen syphilitischen Erscheinungen, daß die Erkrankung der Venen eine Endothelwucherung ist, welche zu einer Verstopfung des Lumens derselben führt; in dem Falle aber, wenn keine Nekrose vorhanden ist, kann die verstopfte Vene nach längerem Bestehen des Prozesses wieder durchgängig werden, ja es ist nicht ausgeschlossen, daß sie auch normal werden kann.

Wir sahen, daß ganz geringe Alterationen schon die Epidermiszellen so beschädigen können, daß sie unfähig werden Pigment zu erzeugen, oder die Haarbälge, so daß ein Ausfall der Haare erfolgt. Ob eine Depigmentierung an den Alopeziastellen auch vorhanden ist, konnte ich nicht nachweisen, da es nicht auffallend genug war. Aber ich glaube mit Recht annehmen zu können, daß es wahrscheinlich vorhanden ist. Diesbezüglich will ich nur an die Beobachtung Schindelkas erinnern.

Aus diesen Untersuchungen ersehen wir aber, wie schwierig, manchmal unmöglich es ist, die primären Veränderungen nachzuweisen. Ihr Sitz kann so tief sein, daß wir es leicht bei der Exzision auslassen. Die Veränderungen können so klein sein, und nur auf gewisse Partien beschränkt, daß sie dem Untersucher leicht entgehen. Aber selbst die primären Veränderungen können schon bis an das Normale zurückgegangen sein, bis das sekundäre Leukoderma klinisch wahrnehmbar wird, also bis wir unsere Untersuchungen anstellen, wie es auch mir sehr oft vorgekommen ist.



M. K., 27 Jahre alte Taglöhnerin, meldet sich am 5. Mai 1909 auf unserer Ambulanz.

Status praesens: In der Mitte der Oberlippe ist eine bohnengroße exulzerierte Sklerose. Die regionären Lymphdrüsen stark geschwollen, sämtliche tastbaren Lymphdrüsen stärker infiltriert. An beiden Tonsillen exulzerierte Papeln, ebenso am harten Gaumen und auf der Mundschleimhaut. Hypertrophisierte und exulzerierte Papeln an den Genitalien. Über den ganzen Körper zerstreut ein dichtes papulo-pustulöses Exanthem; nur der Nacken, beide Arme und Unterschenkel sind frei von denselben, hier finden wir nur einzelne Papeln.

An der Beugeseite beider Arme ist ein kaum bemerkbares, diffuses Leukoderma sichtbar, das stellenweise auch auf die Streckseite übergreift. Eine Infiltration oder die geringste Schwellung an den depigmentierten Stellen ist nicht fühlbar.

Patientin gibt an, daß sie ihren Ausschlag seit einer Woche hat und daß derselbe mit Schüttelfrost begann, einen solchen oder ähnlichen Ausschlag bisher nie hatte. Auch in der Axillargegend und am Hals, und zwar an dessen vorderer Seite finden wir zerstreut kleinere rundliche, verschwommene weiße Flecken. Eine Papel vom Rücken, die noch die akuten Erscheinungen an sich hatte, wurde samt Subkutis und einem größeren Stück Haut vom rechten Vorderarm behufs histologischer Untersuchung exzidiert.

Patientin erhielt, da sie sich auf die Klinik nicht aufnehmen lassen wollte, 1 Hg. salicyl.-Inj. zur ambulanten Behandlung.

Am 22. Mai kam Patientin wieder auf die Klinik. Sie ist stark abgemagert, anämisch und fühlt sich dermaßen schwach, daß sie um ihre Aufnahme bittet.

Status praesens: Sklerose steht unverändert. Papulae exulceratae ad genitaliane et circa anum. Das Exanthem ist zwar etwas verblaßt, aber noch immer gut sichtbar. Das vorher nur kaum wahrnehmbare Leukoderma ist gut ausgeprägt. Es hat sich verbreitet und lokalisiert sich hauptsächlich auf beiden Armen, auf dem vorderen Teil des Halses und auch in beiden Axillargegenden ist dasselbe wahrnehmbar. Zu einer neueren Untersuchung wurde ein Stück Haut aus der Nachbarschaft der vorherigen Exzision exzidiert.

Patientin erhielt 7 Touren Hg-Einreibungen und verließ unsere Klinik am 29./VIII. Das Exanthem heilt mit Hinterlassung von braunen Pigmentflecken. Das Leukoderma ist noch immer gut sichtbar.

Wir sahen die Patientin wieder am 15./VIII., als die nach dem Exanthem zurückgebliebenen braunen Flecke noch deutlich zu sehen waren, das Leukoderma aber schon kaum zu bemerken war.

Für klinisch bemerkenswert halte ich den Fall deshalb, weil wir ein gleichzeitiges Auftreten eines Leukoderma mit einem papulösen Exanthem sahen und zwar so, daß das Leukoderma die vom Exanthem verschonten Körperstellen befiel, und



daß wir Gelegenheit hatten, das Exanthem und das Leukoderma histologisch zu untersuchen und zwar letzteres im Anfang seiner Entwicklung und dann später nach drei Wochen wieder, als es schon recht gut entwickelt war.

Histologie: In der tieferen Subkutis finden wir nur stellenweise um einige Kapillaren herum einen geringen Austritt von Leukozyten. Verfolgen wir nun die Schnitte weiter nach der Kutis, so werden wir kleinere Venen von denselben befallen finden. Sie sind von einer dichten Zellenansammlung umhüllt, die aus ein- und mehrkernigen Leukozyten (Entzündungszellen) besteht. Die Venen selbst sind stark blutgefüllt, in ihrem Lumen sind die Leukozyten vermehrt. An der Grenze der Kutis wird ein Infiltrat sichtbar, das sich zerstreut in kleineren Nestern befindet, meistens mit scharfen Grenzen. Ein Teil sitzt noch in der Subkutis, andere erreichen kaum die Grenze der Kutis. Die Zellen des Infiltrates bestehen aus Entzündungszellen. An einigen Schnitten finden wir in der Mitte des Infiltrates eine geringe Spur von Nekrose, an diesen Stellen sind die Zellen etwas größer, ihr Kern ist chromatinarm und das Protoplasma, das sich kaum färben läßt, besitzt keine scharfen Konturen. Die Venen, die wir hier finden, scheinen der Mittelpunkt der Infiltrate zu sein. Man kann sie aber nur mit sehr großer Mühe verfolgen. Ein kleines Venenästchen, welches ich genau verfolgen konnte, wird, angelangt an ein oben beschriebenes Infiltrat, befallen, sein Lumen, mit denselben Zellen, wie das Infiltrat besteht, verstopft, und nur die elastischen Fasern zeigen uns an einigen Schnitten seinen weiteren Verlauf. Dann aber verschwinden auch die elastischen Fasern vor unseren Augen und somit ist auch diese Vene leider nicht weiter zu verfolgen.

Wir sehen aber (und das ist recht auffallend) auch in der Subkutis wohlgefüllte Chromatophoren.

Das Bild ist bei dem Stück, das ich, wie gesagt, drei Wochen später entnahm, wesentlich verändert. Hier finden wir nurmehr eine ganz geringe Spur des vorausgegangenen Infiltrates, das hie und da in der oberen Grenze der Subkutis und in der Tiefe der Kutis zu bemerken ist, und sich um die kleineren Venen lokalisiert. Was aber hier auffallend ist, ist, daß das Pigment des Rete Malpighii sich wesentlich vermindert hat und wir viele Chromatophoren nicht nur an der Randpartie der tiefen Kutisschichte finden, sondern auch in der Subkutis.

Betrachten wir nun die Schnitte der exzidierten Papel, so sehen wir, daß die ganze Kutis von einem Infiltrate befallen ist, das bis in die Subkutis hinunter reicht.

Das Infiltrat besteht hauptsächlich aus ein- und mehrkernigen Leukozyten. Man findet aber auch zahlreiche Epitheloid- und einige Riesenzellen.

Was die Gefäße anbelangt, finden wir folgendes:

Die größeren Venen, die in der Subkutis verlaufen, finden wir normal, nur an den ganz kleinen Ästen können wir geringe Zeichen einer



Alteration wahrnehmen. Wir können eine größere Vene verfolgen. Sie ist normal und nimmt ihren Verlauf nach der Kutis. Verfolgt man nun dieselbe, so sehen wir, daß sie an der unteren Grenze der Kutis einen horizontalen Verlauf annimmt und längs der Kutis verläuft. Sie nimmt in dieser Höhe zahlreiche Äste von verschiedener Größe auf. An den Ästen ist schon das Zeichen einer größeren Alteration vorhanden. Sie sind dicht von Entzündungszellen umhüllt, ihr Endothel ist geschwollen und in ihrem Lumen finden wir die Leukozyten stark vermehrt. Einen von den Ästen, der nach der Mitte des Infiltrates, gerade aufwärts verläuft, verfolgend, bemerken wir plötzlich in ihrem Lumen eine aus spindelförmigen Zellen bestehende Zellenausammlung, die kurz nachher das Lumen verschließt. Nachher erkennen wir die Vene mehr an ihren elastischen Fasern, da die Zellen, die ihr Lumen ausfüllen, dieselben sind, als die, aus denen das Infiltrat besteht. Auch an anderen Ästen können wir denselben Prozeß beobachten.

Es liegen uns nun drei histologische Untersuchungen vor: die, einer kutanen Papel, eines beginnenden Leukoderma und der Befund derselben in dessen späterem Stadium. Wenn wir nun die ersten zwei Befunde in Betracht ziehen, so müssen wir sofort wahrnehmen, daß wir es im pathogenetischen Sinne in beiden Fällen mit ein und demselben Prozesse zu tun haben: nämlich mit einer Phlebitis, die als primäre vom syphilitischen Virus hervorgerufen wurde und dessen Folge eine Periphlebitis wurde.

Ich habe bei syphilitischen Erscheinungen dersogenannten sekundären Periode diesen Befund nicht selten dann erhalten, wenn ich sie zur rechten Zeit, also noch früh genug nach ihrer Entstehung untersucht habe, so daß ich die primären Veränderungen nachweisen konnte. Das Auffallende ist hier die Nekrose, die wir viel seltenerzu sehen bekommen.

Wir können also sagen, daß es sich hier um ein Exanthem handelt, welches sich teilweise in der oberen Kutis abspielt, und durch seine oberflächliche Lage makroskopisch als Papel sichtbar wird, teilweise in der Subkutis-Kutis, also tiefer gelegen klein ist und deshalb nicht wahrnehmbar ist, pathogenetisch jedoch sind beide gleich. Den letzteren entspricht das Leukoderma, das also als Folge derselben anzusehen ist.

In unserem dritten Befunde beschrieben wir das Resultat des länger bestehenden Leukoderma, das wir eben so histologisch untersuchten, wie wir es in unseren früheren Fällen taten. Der Befund unterscheidet sich wesentlich von den früheren. Wir haben hier nur mehr die Reste des vorhergegangenen Infiltrates in der Subkutis (Periphlebitis), dagegen tritt die Depigmentierung stark in den Vordergrund. Wir können eigentlich hier nur vermuten, daß auch ein Infiltrat in der Subkutis war, und wenn wir nicht unsere ersten Untersuchungen hätten, könnten wir keinesfalls die primären Ver-



änderungen aus dieser Untersuchung nachweisen; ein Zeichen, wie leicht dieselben unserer Beobachtung entgehen können.

Ziehen wir alle drei histologischen Befunde in Betracht, so kommen wir zu folgendem Resultat. Es entstanden, höchstwahrscheinlich zu gleicher Zeit beide Exantheme, das kutane und das subkutane, da ja nur in ihrem Sitz ein wesentlicher Unterschied ist. Als Folge des subkutanen Exanthems entstand das Leukoderma und zwar so, daß der entzündliche Prozeß, wenn auch nur stellenweise und in so geringem Maße. daß er klinisch nicht wahrnehmbar war, bis an die Epidermis und an die Papillarkörper heranreichte und die Zellen ergriff, die unfähig wurden, Pigment weiter zu bilden.

Ich will noch einige von meinen vielen histologisch untersuchten Fällen erwähnen, bei denen ich zwar die primären Veränderungen nicht nachweisen konnte, aber der histologische Befund auf die Entstehung des Leukodermas ein Licht wirft.

K. S. Mai 1908. 26 Jahre alter Taglöhner, hatte vor 6 Monaten Sklerose am Penis, Roseola. Machte an unserer Klinik VI Touren Hg-Einreibungen.

Status praesens: Lues latens, Lymphadenitis universalis. Am Halse und in beiden Axillargegenden ein kaum bemerkbares Leukoderma. Exzision behufs histologischer Untersuchung von der rechten Axillargegend. Kutis, Subkutis normal, kein Zeichen von Entzündung. Gefäße normal. Nur um einige Haarbälge können wir eine leichte Alteration der Kapillaren wahrnehmen. Die Pigmentierung der Basalzellen ist stark vermindert, indessen können wir in den Hornschichten grobe Pigmentkörnchen bemerken.

W. S., 19 Jahre alte Puella publica. Sie hatte vor 4 Monaten wegen Affektion im Munde Hg-Injektionen bekommen.

Status praesens: Dezember 1909 Papulae mucosis oris Leucoderma universalis. Exzision von der Genito- Kruralgegend. Kein Zeichen einer Entzündung. Das Pigment der Epidermiszellen stark vermindert. In den Lymphspalten der tiefen Kutis gut gefüllte Chromatophoren.

F. B., 25 Jahre alt, Taglöhnerin. Zeit der Infektion unbekannt. Vor 1 Jahr wegen chronischer Heiserkeit antiluetisch behandelt.

Status praesens: April 1910, Papulae exulc. ad genit. An der Hals- und Nackenhaut kaum entwickeltes Leukoderma in Form von linsen- bis hellergroßen, teils scharf begrenzten, teils konfluierenden weißen Flecken. Ein Fleck wurde behufs histologischer Untersuchung exzidiert. Die Untersuchung ergab folgendes: Kutis und Subkutis normal. Das Pigment ist in den Epithelzellen, dem Leukoderma entsprechend, stark vermindert. An den Randpartien dagegen finden wir viele stark gefüllte Chromatophoren; auch in den Zellspalten der betreffenden Stellen können wir freiliegendes Pigment bemerken.



Diese Befunde gewähren uns einen Einblick darin, auf welche Weise das Pigment von den betreffenden Flecken eliminiert wird, also auf welche Weise eigentlich das Leukoderma zustande kommt.

In dem ersten Falle sahen wir das Pigment in größerer Masse in der Hornschichte, und ich kann sagen, daß dieser Befund am häufigsten ist. Ich habe es in manchen Fällen, wenn auch nicht so markant wie hier, an meinen Untersuchungen gesehen, daß in der Hornschicht eine ungewöhnlich größere Menge von Pigment sichtbar ist, während in der Basalschichte viel weniger, als wir normaler Weise gewohnt sind zu sehen, vorhanden ist. Wir sehen also, daß das Pigment dadurch, daß die pigmenthaltigen Basalzellen verhornen, und (wie es auch physiologisch geschieht) abschuppen und das Pigment mit sich reißen und die Basalzellen, da sie beschädigt, krank sind, nicht die Fähigkeit haben, autogen durch Neuproduktion diesen Pigmentverlust auszugleichen. Es entsteht also eine Lücke, die wir als Leukoderma klinisch wahrnehmen.

In meinem zweiten Falle konnte ich demonstrieren, daß das Pigment auch durch die Leukozyten nach hinten weggeschleppt wird, was auch unter normalen Verhältnissen vorkommt. Ich glaube, daß die Eliminierung auf diesem Wege keine größere Rolle spielen kann, da die Verschleppung des Pigmentes auf diese Weise zu gering ist, wenigstens so sah ich es, als daß dadurch sich ein Leukoderma entwickeln könnte. Es kann aber bei Entstehung mithelfen.

In der Frage, ob die Insolution und mechanische Insulte bei der Entstehung des Leukoderma eine Rolle spielen, verweise ich auf die Literatur. Von unserem Standpunkt aus müssen beide, ganz natürlich, eine große Rolle spielen, wenn auch nicht in pathogenetischem Sinne. Beide wirken zweifellos auf die Entstehung des Pigmentes ansprossend, wodurch die Depigmentierung auffallender wird. Durch ihre Wirkung aber, glaube ich, wird auch die physiologische Abschuppung intensiver, und da, wie wir es sahen, daß der größte Teil des Pigmentes eben mit den verhornten Zellen fortgeschafft wird, was die Entstehung des Leukoderma beschleunigt, da ja die erkrankten Zellen das eliminierte Pigment nicht ersetzen können. Durch diese beiden Komponenten, denke ich, kommt das Leukoderma, wie uns die klinische Beobachtung lehrt, an gewissen Körperstellen häufiger vor.

Aus der Literatur können wir uns leicht überzeugen, daß das Vorkommen des Leukoderma bei Frauen auffallend häufiger ist. Ich glaube keinen groben Fehler zu machen, wenn ich diesen Umstand mit der größeren Labilität des weiblichen Pigments und der größeren Zartheit ihrer Haut in Zusammenhang bringe.



Ob die Spirochaeten oder ihre Toxine eine direkte Wirkung auf das Pigment ausüben können, konnte ich nicht feststellen. Jedenfalls müssen wir den Spirochaeten, oder besser gesagt ihren Toxinen eine große Rolle bei der Entstehung des Leukoderma einräumen, so lehrt uns die Klinik. Aber ich glaube, daß diese Rolle nicht so aufzufassen ist, daß sie direkt auf das Pigment eine zerstörende Wirkung haben, sondern daß die Toxine, die auch die syphilitischen Erscheinungen hervorrufen, die Epithelzellen schädigen, wodurch sie auf längere Zeit unfähig werden, Pigment zu erzeugen.

Die Ergebnisse meiner Untersuchungen kann ich demnach in folgendem zusammenfassen:

Es kann oft sowohl klinisch, als auch histologisch nachgewiesen werden, daß sich nach vorausgegangenen luetischen Erscheinungen ein Leukoderma entwickelt. In jenen Fällen, wo wir diesbezüglich keinen klinischen Anhaltspunkt haben, kann uns eine genaue histologische Untersuchung oft Aufklärung geben. In diesen Fällen finden wir die pathogenetisch primäre Veränderung in einer Form der Phlebitis und Periphlebitis, also genau demselben Prozeß, den das syphilitische Virus in seinen verschiedenen Erscheinungen öfters hervorruft. Es kann demnach das Leukoderma eben so im sogenannten tertiären, wie im sekundären Stadium der Syphilis entstehen, nur ist es im ersteren ungewöhnlich viel seltener. Diese, auf hämatogenem Wege entstandene, oft als Phlebitis primär wahrnehmbare Entzündung, kann auch die Basalzellen an zirkumskripten Stellen dermaßen schädigen, daß sie für lange Zeit unfähig werden, Pigment zu bilden.

Ich konnte außerdem durch meine Untersuchungen feststellen, daß die Involution der primären Entzündung viel rascher vor sich geht, als die Regeneration des Pigmentes, also daß die Zellen die Fähigkeit Pigment zu bilden wieder gewinnen. Man muß daher bei der Untersuchung auch auf die Zeit, die seit der Entstehung der Erscheinungen verflossen ist, achten und in den Fällen, wo wir histologisch auch keine nennenswerten Veränderungen finden, meiner Meinung nach die Frage offen lassen, ob nicht eventuell eine solche doch vorhanden war.

Es sei mir gestattet meinem Chef, Herrn Prof. v. Marschalko, für seine vielfache und liebenswürdige Unterstützung und für die Überlassung der Fälle bei der vorliegenden Arbeit meinen ergebensten Dank zu sagen.



Aus dem Krankenhause St. Göran zu Stockholm.

Die Bedeutung der Lumbalpunktion bei Syphilis.

Von

Dr. med. **Karl Marcus,**
z. Z. Vorstand der II. Abteilung.

Die Lumbalpunktion als Untersuchungsmethode bei syphilitischen Krankheiten des Zentralnervensystems erhielt ein besonderes Interesse. seitdem es kurze Zeit nach der Wassermannschen Entdeckung von verschiedenen Autoren nachgewiesen wurde, daß die Spinalflüssigkeit in gewissen Fällen bei der Komplementablenkungsreaktion sich wie ein luetisches Serum verhalten konnte. So z. B. sagt Plaut, „der positive Befund des Liquor ist zweifellos von der größten Wichtigkeit; gibt er doch anscheinend mit völliger Sicherheit Kunde davon, daß im Zentralnervensystem sich Prozesse abspielen, die in engster Beziehung zur Syphilis stehen. Die positive Liquorreaktion findet sich erstaunlicherweise fast nur bei den metaluetischen Erkrankungen, während Patienten mit eigentlichen luetischen Formen einer Gehirn- und Rückenmarkserkrankung sie nicht oder nur ausnahmsweise darbieten". In derselben Richtung sprechen sich Fröderström und Wigert entschieden aus, auf Grund einer Untersuchung, welche sie in der psychiatrischen Universitätsklinik zu Stockholm vorgenommen hatten. Obschon spätere Untersuchungen dargelegt haben, daß auch bei anderen syphilitischen Krankheiten des Zentralnervensystems als Tabes und Paralyse die Lumbalflüssigkeit positive W. R. geben konnte, ist erst in der allerjüngsten Zeit der Rückgratstich als diagnostisches Hilfsmittel zur allgemeineren Anwendung gekommen.



Die krankhaften Veränderungen des Zentralnervensystems im Frühstadium der Syphilis hatten unter der Mehrzahl der Syphilidologen nur wenige Beachtung gefunden. Nachdem indessen Erkrankungen dieser Organe und auch der Gehirnnerven nach der Einführung des Ehrlichschen Salvarsan sich in nicht zu verleugnender Weise vermehrt haben, ist die natürliche Folge gewesen, daß die Aufmerksamkeit auch auf diese Fragen sich mehr und mehr gerichtet hat. Die lebhafte Diskussion über s. g. Neurorezidive hat die Syphilidologen in zwei Lager geteilt; die Salvarsanenthusiasten schreiben diese ernsten Beschädigungen auf die Syphilis selbst, die Gegner, mit Finger an der Spitze, sehen die Ursache in dem Mittel liegen. Diese Ansicht hat eine gewisse Stütze in den Untersuchungen einiger französischer Syphilidologen, Lévy-Bing, Duroeux, und Dogny und vor allem Ravaut gefunden. Sie fanden die Lumbalflüssigkeit bei mit Salvarsan behandelten Luetikern im Sekundärstadium in so vielen Fällen derart verändert, daß sie in Übereinstimmung mit Finger sich bestimmt gegen die Anwendung dieses Mittels in diesem Stadium der Lues aussprachen.

Ihre Behauptungen sind doch sofort von Dreyfus, Spiethoff u. a. einer scharfen Kritik unterworfen worden. Die Ursache der schlechten Resultate der französischen Autoren glauben sie in der allzukleinen Dosis, die zur Anwendung kam, zu finden.

Sollte es wirklich so sein, daß das Salvarsan direkt (durch die Neurotropie des Arsens?) oder indirekt (durch Zustandekommen eines Locus minoris resistentiae, wo die Spirochaeten sich bei unvollkommener Sterilisation ansiedeln konnten,) diese Veränderungen verursachte, wäre es ja als Heilmittel nicht mehr zu verwenden. „Primum non nocere" ist ja die erste Regel für jeden Arzt, und obwohl die Mehrzahl der s. g. Neurorezidive unter fortgesetzter spezifischer Behandlung glücklicherweise geheilt scheinen, so ist es damit gar nicht abgemacht, daß schwere und unheilbare Krankheitszustände in der Zukunft sich auf dem einmal gelegten Grunde nicht entwickeln können.

Wahrscheinlich kann eine systematisch durchgeführte Untersuchung des Liquors so vieler Syphiliskranker wie möglich, in



allen Stadien der Lues und mit verschiedenen Mitteln behandelt, zur Lösung dieser grundwichtigen Fragen der jetzigen Syphilistherapie kräftig beitragen. Seit ungefähr zwei Monaten habe ich mit diesem Ziele vor Augen in der mir unterstellten Abteilung des Krankenhauses St. Göran die Mehrzahl der syphilitischen Patienten der Lumbalpunktion unterworfen, und die erhaltenen Resultate werde ich jetzt, ohne allzuweite Schlüsse zu ziehen, vorlegen.

Ich ging zuerst von der Tatsache aus, welche besonders Boas und Lind hervorgehoben haben, „daß Wassermanns Reaktion in der Spinalflüssigkeit eine lokaldiagnostische Bedeutung hat". Selbstverständlich kamen auch die anderen gewöhnlichen Untersuchungsmethoden des Liquors zur Anwendung. Der Druck wurde unmittelbar nach dem Eindringen in den Duralraum mit Manometer gemessen. Die Zellen wurden durch Anwendung des gewöhnlichen Apparates für Rechnung der Leukozyten nach Thoma-Zeiss bestimmt. Weiter wurde das Globulin mit der Nonne-Apeltschen Methode (Phase I) und das Gesamteiweiß nach Brandberg gemessen.

Als pathologisch wird gerechnet: Erhöhung des Blutdruckes über 150 *mm* (Nissl) und Vermehrung der Leukozyten über 15 (Sicard). Nonne wird bezeichnet:

+ = Opaleszenz nach 3 Minuten
++ = Trübung nach 3 „
+++ = Sofortige Fällung

Brandberg:

+ = Deutlicher Ring nach 3 Minuten in der zweiten Verdünnung,

++ = Deutlicher Ring nach drei Minuten in der dritten Verdünnung,

+++ = Deutlicher Ring sofort in der dritten Verdünnung.

Die Lumbalpunktion wurde in der gewöhnlichen Weise ausgeführt. Ernste Nebenwirkungen kamen in keinem Falle vor; in der ersten Zeit, wenn ich allzugroße Mengen (10—15 *ccm*) entnahm, bekamen einige Patienten schwere, oft einige Tage dauernde Kopfschmerzen. Nachdem ich nur 3 bis 5 *ccm* nehme, sind derartige Erscheinungen fast niemals vorgekommen.



Tabelle I.

Name und Nr.	Symptome	Behandlung	W. R. im Blute	W. R. im Liquor	Druck	Zellen	Nonne	Brandberg	Bemerkungen
1. 398/12 I Gustav H.	Sklerose + Lymphang. Dors. + Adenit.	0	12./6. —	13./6. —	150	.	.	.	geringe Blutung
2. 302/12 I Hermann J.	Sklerose + Adenit.	0	24./4. ++	28./4. — 27./5. —	130	5 5	— —	— —	24./4.—24./5. 7 Mk.
3. 340/12 I Carl Gust. S.	Sklerose + Adenit.	0	13./5. +++	14./5. —	150	120	—	—	.
4. 313/12 I Carl H.	Sklerose + Adenit.	0	29./4. +++	2./5. — 9./5. —	110 160	5 4	— —	— —	4./5. Salv. 0·4
5. 384/12 I Carl N.	Sklerose + Adenit. + Roseola + Psoriasis plantaris + Angina pap.	0	6./6. +++	7./6. —	130	9	—	—	.

6. 102/12 III Hildur W.	Sklerose + Adenit. + Roseola	0	6./5. +++	8./5. —	180	10	—	—	.
7. 845/12 I Johann L.	Sklerosenreste + Adenit. + Pap. muc. tons.	0	15./5. +++	17./5. —	180	12	+	++	.
8. 94/12 III Anna K.	Exanth. mac. pap. + Adenit. + Pap. muc. tons.	0	13./5. +++	18./5. —	110	54	—	—	.
9. 83/12 III Gerda P.	Pap. vulv. + Angina pap.	0	18./4. +++	17./4. — 15./5. —	120 130	4 5	— —	— —	12./4.—18./5 7 Mk.
10. 132/12 III Ellen Sofia K.	Pap. muc. vulv.	0	10./6. +++	13./6. —	200	11	—	—	.
11. 326/12 I August M.	Sklerosenreste + Pso- riasis plant. + Pap. muc. tons. et oris.	0	4./5. +++	18./5. —	130	18	—	—	.

Elf Patienten hatten vor der Lumbalpunktion keine Behandlung durchgemacht. Einer (Fall I) mit Sklerose, Lymphangitis und Adenitis, reagierte negativ im Blute, die andern zehn, welche sich im Primär- oder ersten Sekundärstadium befanden, dagegen positiv; alle hatten negative W. R. in der Spinalflüssigkeit, eine Drucksteigerung fand sich nur in Fall 6 und 10 vor; keine Kopfschmerzen.

Im Falle 4 war der Druck vor der Injektion von 0·4 Salvarsan 110 *mm*, nach derselben 160. Eine Pleozytose wurde in den Fällen 3, 8, 11 beobachtet. Im Falle 3 hatte der Patient eine walnußgroße Lymphadenitis inguinalis; im Falle 8 hatte die Patientin neben ihrer Syphilis auch Urethritis Cervicitis und Proctitis gonorrhoica, und im Falle 11 wurde eine durch Gaumenprotesen verursachte schwere Stomatitis und eine ausgebreitete Acne dorsalis entdeckt.

Ich erwähne hier diese scheinbar nebensächlichen Umstände deswegen, weil Henkel eine deutliche Lymphozytose des Liquors bei verschiedenen akuten Infektionskrankheiten, wie Gonorrhoe, Parotitis epidemica u. a. beobachtet hat. Vielleicht wäre es demnach ein bißchen übereilt, die, wenigstens in den Fällen 8 und 11 verzeichnete Vermehrung der Lymphozyten in notwendigen Zusammenhang mit der syphilitischen Infektion zu setzen.

Das Globulin war im Falle 7 ein bißchen (Opaleszenz nach drei Minuten) und das Gesamteiweiß in noch etwas höherem Grade vermehrt; kein Kopfweh oder andere Erscheinungen seitens des Zentralnervensystems.

In drei Fällen (Nr. 2, 4, 9) wurde die Lumbalpunktion nach der Behandlung wiederholt. In den zwei mit Merkuriolölinjektionen behandelten Fällen (2, 9) konnten keine wesentlichen Veränderungen beobachtet werden; im Falle 4 dagegen (siehe oben) eine bedeutende Steigerung des Druckes.

In zweiundzwanzig Fällen kam der Liquor von Patienten, die ausschließlich mit Salvarsan behandelt waren, zur Untersuchung (Tabelle II). Zwei hatten 2, sechs hatten 3, fünf hatten 4, fünf hatten 5, eine Pat. 6 und drei hatten 7 Injektionen bekommen. Die Dosen waren in allen Fällen 0·40 und die intravenösen



Injektionen wurden in Zeiträumen von ein bis drei Wochen gegeben. Alle die jetzt in Betrachtung kommenden Patienten befanden sich im Sekundärstadium der Syphilis.

Zwei von ihnen (Nr. 28, 29) hatten Erscheinungen des Zentralnervensystems bekommen.

Fall Nr. 28. Märta H. 20 Jahre, Arbeiterin. Infektion: Sept. 1911.

Stat. praes. 2./XI. 1911. Sklerose, Oedema dur. + exanthema papulosum + skleradenit. ing. et submax. + graviditas Mens V.

10./XI. 0·40 Salvarsan I.

28./XI. Abortus; Frucht mazeriert.

18./XII. 0·40 Salvarsan II.

23./XII. W. R. +++

18./I. 12. Seit einiger Zeit Stirn-Kopfschmerzen; Sausen des rechten Ohres. Neuritis acustica.

26./I. Epileptiforme Anfälle.

1./II. 0·40 Salvarsan III.

24./II. 0·40 Salvarsan IV.

16./IV. Neue Anfälle auf der Straße.

24./IV. W. R. + gesteigerte Patellarreflexe, sonst keine objektiven Erscheinungen seitens des Nervensystems. Gehör ohne path. Befund.

29./IV. 0·40 Salvarsan V.

13./V. Lumbalpunktion. Keine neuen Anfälle.

Diese zeigte, wie aus der Tabelle hervorgeht, nur eine schwache Vermehrung des Globulin und Gesamteiweißes.

Fall Nr. 29. Nils N., 23 Jahre. Arbeiter.

Infektion Sept. 1911.

Stat. praes. 21./XI. 1911. Sklerose, Oedema durum lymphangit. dors. penis + Skleradenit. ing. et submax. + Exanthema maculosum.

24./XI. 0·40 Salvarsan I.

5./XII. 0·40 Salvarsan II Cephalalgia.

20./I 12. 0·40 Salvarsan III W. R. +++

21./II. Intensive Kopfschmerzen an der Stirne und den Schläfen lokalisiert.

22./II. 0·40 Salvarsan IV.

23./II. Kopfschmerzen vermehrt.

29./II. Kopfschmerzen fast weg. W. R. +++

28./III. Cephalalgia, 0·40 Salvarsan.

2./IV. W. R. +++

17./IV. Schwere Kopfschmerzen W. R. +++

Lumbalpunktion: Druck 190, Nonne und Brandberg + W. R. +++ Keine Pleozytose.

18./IV. 0·40 Salvarsan V.

23./IV. Lumbalpunktion: Druck 110, Nonne ++ (deutliche Trübung nach 3 Minuten) Brandberg +, Leukozyten 6.



Tabelle II.

Name und Nr.	Symptome	Behandlung	W. R. im Blute	W. R. im Liquor	Druck	Zellen	Nonne	Brand-berg	Bemerkungen
12. 75/12 III Agnes N.	S. frei, Inf. 1909	II Salv., die letzte 24./1. 1912	10./4. +++	11./4. ++	130	15	+	++	.
13. 331/12 I Fritz M.	Pap. muc. penis et tons.	II Salv., die letzte 6./11. 1911	9./5. +++	10./5. —	140	4	—	—	.
14. 348/12 I Bror L.	Sklerosenreste + Adenit. + Angina pap. + Haemorrhagia corp. vit. oc. dx.	III Salv., die letzte 31./10. 1911	17./5. +++	18./5. —	145	5	—	—	.
15. 330/12 I John A.	Cephalalgia	III Salv., die letzte 4./4. 1912	10./5. +++	9./5. —	130	6	—	—	.
16. 79/12 III Edla K.	S. frei	III Salv., die letzte 29./2. 1912	10./4. +++	11./4. — 20./4. —	130 120	? 13	— —	— —	12./4. 0·4 Salv.
17. 77/12 III Elsa P.	S. frei	III Salv., die letzte 29./2. 1912	10./4. +++	11./4. — 20./4. —	130 120	? 5	— —	— —	12./4. 0·4 Salv.
18. 104/12 III. Karla H.	Skleradenit. univers.	III Salv., die letzte 27./3. 1912	9./5. +++	28./5. —	190	5	—	—	.

19. 100/12 III Greta N.	S. frei	III Salv., die letzte 18/5. 1912	26./5. —	7./5. —	120	15	—	+	.
20. 896/12 I Carl L.	S. frei	IV. Salv., die letzte 19./4. 1912	12./6. —	13./6. —	40	.	.	.	Blutung
21. 110/12 III Eva L.	S. frei	IV Salv., die letzte 16./3. 1912	13./5. —	13./5. —	150	4	—	—	.
22. 329/12 I Gustav J.	S. frei	IV Salv., die letzte 21./3. 1912	6./5. —	7./5. —	150	9	—	—	.
23. 404/12 I Franz B.	Cephalalgia	IV Salv., die letzte 2./3. 1912	28./5. +++	30./5. —	120	5	—	—	.
24. 55/12 III Elin O.	Cephalalgia	IV Salv., die letzte 29./4. 1912	2./5. ++	13./5. —	140	6	—	—	.
25. 399/12 I Clas Gust. L.	Roseola + Pap. muc. + Cephalalgia	V. Salv., die letzte 4./11. 1911	12./6. —	13./6. —	110	.	.	.	Blutung
26. 292/12 I Gustav P.	Lues maligna	V Salv., die letzte 4./5. 1912	2./5. +++	10./5, —	240	5	+	+	KJ!

Name und Nr.	Symptome	Behandlung	W. R. im Blute	W. R. im Liquor	Druck	Zellen	Nonne	Brandberg	Bemerkungen
27. 407/12 I Johann E.	S. frei	V Salv., die letzte 26./3. 1912	19./6. –	28./6. —	100	1600	+	+	Starke Trübung U. V. S. + Lymphadenit. suppur. ing. dx.
28. 92/12 III Märta H.	epileptiforme Anfälle + Neuritis acust. bil.	V Salv., die letzte 29./4. 1912	24./4. +	13./5. —	130	4	+	+	.
29. 295/12 I Nils N.	Cephalalgia + Hemiparesis dx.	V Salv., die letzte 22./2. 1912	17./4. +++ 20./5. +++	7./4. +++ 23./4. +++ 28./6. +	190 110 140	4 6 ?	+ ++ ++	+ + +	18./4. Salv., 0·4. 23./5. — 26./6. 4 Salic. Hg. + 4 Mk.
30. 87/12 III Emma E.	Adenit. univ.	VI Salv., die letzte 14./2. 1912	18./4. —	20./4. — 27./4. —	130 110	6 6	— —	— —	22./4. 0·4 Salv.
31. 323/12 I Albine L.	S. frei	VII Salv., die letzte 12./4. 1912	2./5. —	3./5. — 10./5. —	150	10	—	—	Blutung, 4./5. 0·4 Salv.
32. 410/12 I David Z.	Cephalalgia	VII Salv., die letzte 18./4. 1912	20./6. —	21./6. —	140	7	—	—	.
33. 85/12 III Agnes L.	Leukoderma	VII Salv., die letzte 9./1. 1911	18./4. —	17./4. —	160	6	—	—	.

Stat. praes. 20./V. Der Pat. klagt über Kopfschmerzen an der Stirne und dem Scheitel lokalisiert; besonders schwer während des Tages. Liegt stumpfsinnig im Bette; reagiert kaum auf Anrede. Die Pupillenreflexe sehr lebhaft; ophthalmoskopisch nichts abnormes. Parese des rechten unteren Fazialis. Sehnenreflexe des rechten Armes erhöht. Patellarreflexe beiderseits gesteigert, besonders am rechten Beine; hier auch Fußklonus, schwacher Babinsky und Andeutung zum Patellarklonus. Keine Sensibilitätsstörungen oder Parästhesien. W. R. +++. Ord. JK × 6. 23./V.—26./VI. 4 Sal. Hg à 0·05 + 4 Mk. à 0·10.

28./VI. Lumbalpunktion: Eiweiß wie vorher, W. R. +!

5./VII. Kopfschmerzen vollständig verschwunden. Leichte Parese noch vorhanden. Entlassen.

Auf Grund des jetzt geschilderten Symptomenkomplexes wurde die Diagnose auf einer syphilitischen Erkrankung der linken Pyramidenbahn gestellt. Zwar verbesserten sich ziemlich schnell die Symptome unter JK- und Hg-Behandlung, wie auch die W. R. im Liquor schwächer wurde, aber sehr zweifelhaft muß sich in diesem Falle die Prognose stellen, auch wenn energische Hg-Behandlung lange Zeit gegeben wird. Eine ähnliche schwere Beschädigung des Gehirns 8—9 Monate nach der Infektion ist glücklicherweise eine Seltenheit, und ist unter den Tausenden von mit Hg chronisch-intermittierend behandelten Patienten, die ich gesehen habe, niemals aufgetreten.

In diesem Zusammenhange ist Fall 12 zu erwähnen. Diese Patientin war von Anfang an ungenügend behandelt; mehr als ein halbes Jahr nach der Infektion ohne jede spezifische Behandlung; im Krankenhause mit ausgebreiteten sekundären Symptomen aufgenommen; kein Kopfweh, keine Nervensymptome. II Salvarsan à 0·40. Der Liquor ergab:

W. R. ++, Nonne +, Brandberg ++; Druck 130, Leukoz. 15. Aus diesen Befunden läßt sich mit Sicherheit auf eine Syphilis des Zentralnervensystems schließen. Leider entzog sich die Patientin weiterer Beobachtung.

Hier sehen wir also, daß wir bei einer Kranken, die kein einziges Nervensymptom aufgewiesen hatte, doch durch die Lumbalpunktion im Stande waren, eine Lues cerebri oder spinalis feststellen zu können, was für die Prognose von kolossaler Bedeutung sein muß!



Im Falle 26 (Lues maligna) konnte vielleicht der bedeutende Druck (240 *mm*) und die geringe Vermehrung des Eiweißes auf eine Beteiligung des Zentralnervensystems deuten, obschon keinerlei verdächtige klinische Symptome bei der genauen Untersuchung sich feststellen ließen; die negative W. R. spricht indessen kräftig dagegen. Vielleicht konnte der hohe Druck in anderer Weise erklärt werden: durch die experimentellen Untersuchungen von Maximilian v. Zeissl wissen wir ja, daß Jod den Gehirndruck wesentlich zu steigern im Stande ist. Er hat auch erwiesen, daß diese Drucksteigerung durch Transsudation von Flüssigkeiten aus den Gefäßen zu Stande kommt und daß sie ausbleibt, wenn man den Rückenmarkskanal eröffnet. Da der Patient in diesem Falle beträchtliche Mengen Kj (3—6 *g* täglich während Wochen) vor der Lumbalpunktion bekommen hatte, liegt es ja sehr nahe, die Drucksteigerung lediglich hierdurch zu erklären; eine Stütze einer solchen Annahme findet sich außerdem in den Fällen 40 und 45 (siehe unten).

Eine kolossale Vermehrung der Zellen (1600!) war im Falle 27 zu finden; der Liquor war dementsprechend stark getrübt und etwas mehr eiweißreich als normal. Da W. R. negativ war und keine klinischen Erscheinungen seitens des Nervensystems sich beobachten ließen, müßte was anderes als die Lues die Ursache der erwähnten Veränderung sein. Ganz richtig hatte auch der Patient neben der Syphilis auch eine andere Krankheit, Ulcus molle und eine hühnereigroße, geschmolzene Lymphadenitis inguinalis, welche nach den oben angeführten Henkelschen Beobachtungen sehr wohl im Stande sein könnte, die Pleozytose hervorzurufen.

In den Fällen 16, 17, 29, 30 und 31 wurde die Lumbalpunktion nach therapeutischen Eingriffen wiederholt; der Fall 29 ist oben besprochen; die übrigen Fälle haben sich nach der Behandlung nicht wesentlich verändert.

Die Untersuchung des Lumbalpunktates aller übrigen Patienten dieser Gruppe ergab lauter normale Verhältnisse als Resultat.

In der Tabelle III sind 17 Patienten, die entweder mit Hg + Salvarsan oder mit Hg allein, kurze oder längere Zeit vor der Lumbalpunktion behandelt waren, zusammengeführt.



Positive W. R. im Liquor wurde in den folgenden vier Fällen beobachtet.

Fall 47. Infektion 1907. Keine Rezidiven; acht Injektionskuren (mit Merkuriolöl), die letzte Januar 1909. Stat. praes. Keine Kopfschmerzen; keine subjektiven Symptome. Patellarreflexe gesteigert; kein Fußklonus; Romberg negativ. Keine Sensibilitätsstörungen. Pupillen reagieren normal. Mäßige Herzvergrößerung nach links; erster Ton undeutlich. Blutdruck 90—130. W. R. +++. Lumbalpunktat: W. R. +++, Druck 130, Leukoz. 7, Nonne und Brandberg +.

Daß dieser Patient eine beginnende luetische Erkrankung des Zentralnervensystems hat, steht also ohne jeden Zweifel; dies ist desto merkwürdiger, als die Primärsklerose 3 Wochen nach der angeblichen Infektion und 4 Tage, nachdem er das kleine Geschwür zuerst wahrgenommen hatte, exstirpiert und die spezifische Behandlung, Injektionen von Sal. Hg. und Merkuriolöl, sofort eingeleitet wurde.

Fall 48. Infektion 1887. Keine Rezidive, 5 Schmierkuren, die letzte 1890. Stark gesteigerte Patellarreflexe; Fußklonus rechts; Babinsky negativ; keine Ataxie; keine Sensibilitätsstörungen. Pupillen reagieren normal. Innere Organe ohne Anmerkung. W. R. +++. L. P.: W. R. +, Druck 90, Leukoz. 8, Nonne und Brandberg negativ.

Auch dieser Fall muß wenigstens als suspekt für Zerebrospinallues betrachtet werden; die weitere Beobachtung wird wohl hier diese Annahme bekräften.

Fall 49. Infektion 1901. Anfangs nur JK. Nachher 8 Hg-Inj.-Kuren, die letzte 1904. Okt. 1911 undeutliches Sprechen und Gedächtnisschwäche; geringe Verwirrtheit. April 1912. Pupillarreflexe ohne Veränderung; Patellarreflexe gesteigert; Fußklonus beiderseits; Babinsky schwach positiv; Romberg positiv. Innere Organe ohne Anmerkung. W. R. +++, L. P. W. R. +++, Druck 150, Leuk. 10. Nonne +++, Brandberg ++. Nach 2 Salvarsaninjektionen keine Änderung.

Fall 50. Infektion 1902. Keine Hg-Behandlung. Keine Patellarreflexe; hochgradige Ataxie; Gürtelgefühl; Pupillenstarre links; keine Sensibilitätsstörungen. Innere Organe ohne path. Befund. W. R. +++. Jetzt 6 Hg-Injektionskuren und 10 Sal-

Tabelle III.

Name und Nr.	Symptome	Behandlung	W. R. im Blute	W. R. im Liquor	Druck	Zellen	Nonne	Brandberg	Bemerkungen
34. 328/12 I Gustav E.	Adenit. univ.	Interne Behandl., vor $^1/_2$ J. Schmierkur + 2 Hg-Inj.	6./5. —	7./5. — 15./5. —	120 130	44 8	— —	— —	9./5. Salv. 0·4
35. 354/12 I Anders K.	Pap. serpig. scroti	IV Salv., die letzte 25./10. 1911 + 6 Hg-Inj. Jan. 1912	23./5. ++	23./5. —	140	4	—	—	.
36. 70/12 III Lina L.	Neuritis acc. bil.	IV Salv., d. l. 12./2. 1912 + 4 Sal. Hg + 7 Mk. 4./4.—19./5.	30./5. —	5./6. —	165	10	+	+	KJ!
37. 409/12 I Karl O.	S. frei Inf. Januar 1911	Schmierkur, Hg-Inj. + IV Salv., die letzte Mai 1912	20./6. +++	28./6. —	130	76	—	—	.
38. 380/12 I Klas D.	S. frei	10 Hg-Inj. + 2 Schmierkuren, die letzte März 1912	5./6. —	6./6. —	140	6	—	—	.
39. 344/12 I Kaleb L.	Leukoderma Inf. Januar 1911	Hg-Inj.-Kuren, die letzte vor 5 Mon.	20./5. +++	17./5. —	140	5	—	—	.
40. 361/12 I Andreas A.	S. frei Inf. Juli 1910	6 Hg-Kuren	28./5. —	30./5. —	250	8	—	—	KJ!

41. 383/12 I Karl L.	S. frei Inf. 1909	Einige Hg-Kuren	5./6. ++	6./6. —	110	5	—	—	.
42. 427/12 I Rodrik P.	S. frei Inf. 1887	5 Schmierkuren, die letzte 1890	1./7. —	1./7. —	90	8	—	—	Impetigo simplex
43. 274/12 I David S.	Neuritis acc. bilat. Inf. Juli 1907	2 Mk.	11./4. ++	11./4. — 15./5. —	150 145	4 3	— —	— —	Hg-Säckchen à 6 g 25 Tage
44. 301/12 I Karl S.	S. frei	IV. Salv. +	28./5. —	25./5. —	130	5	—	—	.
45. 395/12 I. Axel A.	Arteriosklerosis Inf. 1898	V Hg S.-Kuren, die letzte 1901	6./5. +++	17./5. —	170	5	—	—	KJ ! 2. Aorta akzent. Blutdruck 90-115
46. 339/12 I Otto L.	S. frei Infekt. 1892	2 Schmierkuren	13./5. —	14./5. —	135	4	—	—	.
47. 308/12 I Oskar F.	S. frei Inf. 1907	VIII Mk.-Kuren, d. l. Febr. 1909	2./5. +++	6./5. +++	130	7	+	+	Cor mäßig vergrößert nach links, 1. Ton undeutlich, Blutdr. 90—130
48. 421/12 I Gustav L.	Papulotubercula serpig. et aggregat. + Tabes incipiens	2 Inj.-Kuren	26./6. +++	28./6. +	120	178	+++	+++	Trübung
49. 305/12 I Oskar W.	Lues cerebrospinal. Inf. 1901	VIII Hg-Inj.-Kuren, die letzte 1904	21./4. +++	27./4. +++ 13./5. +++	150 150	10 5	+++ +++	++ ++	2. Salv., d. l. 4./5.
50 19/12 I Johann K.	Tabes dorsalis Inf. 1902	Anfangs keine, später X Salv.+6 Mk.-Kur.	24./4. +++	30./5. +++	50	6	—	—	.

varsaninjektionen bekommen; keine wesentliche Besserung. L. P. W. R. +++; Druck 50, Leuk. 6, Nonne und Brandberg negativ.

In diesen beiden Fällen war ja die Diagnose auch ohne Lumbalpunktion sehr leicht zu stellen. Im Falle 49, wo seit acht Jahren keine Behandlung erfolgt war, wurde eine bedeutende Vermehrung sowohl des Globulins als des Gesamteiweißes verzeichnet, während im Falle 50, wo der Patient während der letzten zwei Jahre unter intensiver Behandlung stand, dies nicht der Fall war. Ich wage hieraus keine Schlüsse zu ziehen, und habe die Tatsache nur als ein Observandum mitgeteilt.

Erhöhung des Blutdruckes wurde in den Fällen 36, 40 und 45 gefunden; alle Patienten hatten JK genommen unmittelbar vor der Lumbalpunktion. Vergleichen wir hiermit die Ergebnisse beim Falle 26 (siehe oben)! Die Patientin Nr. 36 hatte einige Monate vor der Lumbalpunktion ein Neurorezidiv (Neuritis acust. bilat.), das sich unter JK- und Hg-Behandlung gebessert hatte. Bei der nach dieser Kur vorgenommenen L. P. wurde eine geringe Vermehrung des Eiweißes festgestellt.

Pleozytose konnte in drei Fällen beobachtet werden: Im Falle 34 konnte ich keine Erklärung auffinden, der Patient Nr. 37 dagegen hatte eine ziemlich schwere Stomatitis und eine nongonorrhoische Urethritis und im Falle 42 lagen ausgebreitete ulzeröse Hautsyphilide, große Flächen einnehmend, vor. Vielleicht wäre die Pleozytose dieser zwei Patienten im Sinne Henkels (siehe oben) zu erklären? Im letzten Falle, wo auch der Liquor trübe war, gaben die Nonneschen und die Brandbergschen Proben stark positive Ausschläge; die W. R. war dagegen negativ.

In einem Falle konnte durch die gegebene Hg-Kur keine Veränderung des Lumbalpunktates bei erneuter Untersuchung beobachtet werden.



Wenn ich jetzt eine Zusammenfassung der oben mitgeteilten Untersuchungen zu geben versuchen sollte, so werde ich mit dem Wichtigsten, der Seroreaktion, den Anfang machen.

Sechs Patienten hatten positive W. R. im Liquor; von diesen hatten zwei (Fälle 49 und 50) solche klinischen Symptome, daß ein Zweifel an der syphilitischen Natur ihrer Krankheit nicht vorhanden war. In den Fällen 47 und 48 dagegen lag es zwar ziemlich nahe zu vermuten, daß die Nervensymptome ihre Ursache in der Lues der Patienten hatten, aber erst durch Untersuchung der Lumbalflüssigkeit wurde die Diagnose sicher gestellt; zwar war die Seroreaktion im Blute positiv, aber das bedeutet selbstverständlich nur, daß die betreffenden Patienten Syphilis hatten, aber nicht, daß die eventuelle Krankheit des Zentralnervensystems syphilitisch war. Diese vier Fälle betreffen Patienten, welche das Sekundärstadium schon hinter sich hatten, und bei denen es also keine Überraschung war, das Zentralnervensystem angegriffen zu finden.

Im Falle 29 dagegen lag die Infektion etwas mehr als ein halbes Jahr zurück und bei einer so jungen Syphilis ist es ja gar nicht gewöhnlich, klinische Symptome einer syphilitischen Erkrankung des Gehirns oder des Rückenmarks zu finden. Zwar hatte der Patient so schwere und hartnäckige Kopfschmerzen, daß man *vermuten* konnte, daß die Spirochaeten Veränderungen im Zentralnervensystem schon verursacht hätten, aber die *Gewißheit* einer solchen Erkrankung wurde erst durch die Untersuchungen des Liquors geschafft. Die Bekräftigung dieses Resultates kam einen Monat später durch die damals beobachtete Hemiparese des Patienten, die auf einer syphilitischen Erkrankung der linken Pyramidenbahn zurückzuführen war.

Wenn auch in diesem Falle gewisse klinische Erscheinungen den Gedanken auf Zerebrospinalsyphilis richten konnten, so fanden sich im Falle 12 dagegen gar *keine Symptome* vor. Trotzdem ergab die Untersuchung des Lumbalpunktates, daß auch hier das Zentralnervensystem luetisch erkrankt war.

Beide letzterwähnten Patienten befanden sich im ersten Sekundärstadium der Syphilis und hatten nur Salvarsan bekommen.

Es scheint mir also nicht zu kühn zu behaupten, daß die Lumbalpunktion bei Syphilis nicht nur für die Diagnose sondern auch für die Prognose in allen Stadien der Syphilis von größter Bedeutung ist.

Der Eingriff ist „lege artis" ausgeführt gefahrlos und für die Patienten ohne wesentliche Unannehmlichkeiten.

Meine oben geschilderten Untersuchungen haben außerdem die Aufmerksamkeit auf einige Fehlerquellen bei der Untersuchung des Liquors gerichtet:

JK kann wahrscheinlich den Druck wesentlich erhöhen, und akute Infektionskrankheiten können zweifellos eine Pleozytose hervorrufen, was bei der Untersuchung der Lumbalflüssigkeit eines Syphilitikers nicht vergessen werden darf.

Literatur.

Boas und Lind. Untersuchungen der Spinalflüssigkeit bei Syphilis ohne Nervensymptome. Zeitschrift für die gesamte Neurologie und Psychiatrie. Bd. IV. Heft 5.

Dreyfus, G. Nervöse Spätreaktionen Syphilitischer nach Salvarsan? Münch. Med. Wochenschr. 1912. Nr. 19.

Fröderström und Wigert. Über das Verhältnis der Wassermannschen Reaktion zu den zytologischen und chemischen Untersuchungsmethoden der Spinalflüssigkeit. Monatsschr. für Psychiatrie und Neurologie. Bd. XXVIII. 1910.

Henkel. Untersuchungen der Zerebrospinalflüssigkeit bei Geistes- und Nervenkrankheiten. Arch. f. Psychiatrie. 1907.

Levy-Bing, A. Étude du liquide céphalo-rachidien chez les syphilitiques traités par le salvarsan. Ann. des malad. vénériennes. Nr. 2. 1912.

Nissl. Die Bedeutung der Lumbalpunktion für die Psychiatrie. Zentralbl. f. Nervenheilk. u. Psych. 1904.

Plaut, F. Die Wassermannsche Reaktion in der Psychiatrie und Neurologie. Zeitschr. f. die gesamte Neurologie und Psych. Referatenteil. Bd. I. Heft 1.

Ravaut, P. Les réactions nerveuses tardives etc. Presse médicale. 1912. Nr. 18.

Sicard. Le liquide céphalorachidien.

Spiethoff. Salvarsan und Nervensystem. Münch. Med. Wochenschr. 1912. Nr. 20 und 21.

von Zeissl, M. Über den Einfluß von Jod auf den Gehirndruck. Arch. f. Derm. und Syph. Bd. XLIV. p. 417.



Einige Bemerkungen über die Dosierung bei Quecksilberinjektionen.

Von

Dr. **Carl Cronquist** (Malmö).

Die Genauigkeit, mit welcher man das Quecksilber dosieren kann, wird als einer der größten Vorteile bei der Anwendung der Injektionsmethode angegeben und auch wohl allgemein anerkannt. Man kann bei dieser Methode genau bestimmen, wie viel Quecksilber man in den Körper einverleibt, und man hat also bestimmte Anhaltspunkte für einen Vergleich der verschiedenen Präparate, die zur Injektion angewandt werden.

Auf eine sehr bedeutende Fehlerquelle bei der Beurteilung der einverleibten Hg-Mengen und der darauf fußenden Schätzung verschiedener Injektionsmethoden hat aber schon vor vielen Jahren (1898) Welander aufmerksam gemacht. Er hebt hervor, daß man die Stärke der Kur nicht nach der Menge des einverleibten Quecksilbersalzes schätzen darf, sondern daß dies nach der absoluten Menge des im Präparat enthaltenen metallischen Quecksilber geschehen muß. Der Hg-Gehalt ist nämlich bei den verschiedenen Quecksilberverbindungen sehr verschieden. Nehmen wir nur einige der am meisten angewandten Salze heraus:

Hydrarg. acetothymol. enthält . . 56 % metall. Hg
Hydrarg. salicyl. „ . . 59·5% „ „
Kalomel „ . . 85 % „ „

Mit einem gewissen Quantum der Aufschwemmung[1]) injiziert man also, wenn man das Kalomel verwendet, 41·7%

[1]) Die nachstehenden Bemerkungen beziehen sich nur auf die unlöslichen Salze, weil die angemerkten Fehler sich hauptsächlich bei diesen geltend machen.



resp. 50% mehr metall. Hg als mit dem gleichen Quantum Hg salicyl. resp. Hg acetothymolicum. Wie man sieht, ein nicht unbedeutender Unterschied.

Bei der Berechnung der bei den verschiedenen Injektionsmethoden verabreichten Hg-Quantitäten müssen wir aber noch ein Paar Umstände in Betracht nehmen, welche bisher keine Beachtung gefunden haben.

Machen wir uns dann zuerst über die Fragen klar, wie wir das zu injizierende resp. das wirklich injizierte Quantum berechnen.

Wir berechnen ja hier wie immer die beabsichtigte Wirkung nach den Gewichtsquantis, müssen aber das Mittel nach Volumen dispensieren. Wir beabsichtigen z. B. in einem Falle so und so viel Zentigrammen Hg pro Tag oder pro Woche zu injizieren. Und wir injizieren in den danach bestimmten Zeitintervallen so und so viel Kubikzentimeter einer gewissen Aufschwemmung, in welcher nach unserer Schätzung die bestimmte Menge Hg enthalten ist. Letzteres trifft nun aber bei dem bisher angewandten Vorgange eigentlich nur für die reinen Hg-Öle (sowie für das Ol. mercurioli Möller-Blomqvist) zu. Diese Präparate nämlich sind so titriert, daß man genau weiß, welche Gewichtsmengen Hg auf jedes Kubikzentimeter kommt. Das Ol. cinereum Lang enthält nach Langs Angaben („Die Syphilis", 1896) auf jede *ccm* 0·81 *g* Hg. Das Huile grise Dumesnil enthält 0·40 *g* Hg, das Ol. mercurioli (45%) 0·675 *g* Hg pro *ccm*. Bei der Anwendung dieser Präparate ist also die Entscheidung leicht, wie viel Quecksilber man mit einer Injektion einverleibt.

Wenden wir uns dann den verschiedenen Aufschwemmungen von Quecksilbersalzen zu, so begegnen wir zuerst dem weit verbreiteten, ich wage sogar zu sagen fast allgemeinen Fehler, daß die einverleibte Dosis auf 10% der injizierten Aufschwemmung berechnet wird, während wir das Präparat in der Apotheke so zubereiten lassen, daß 1 Gramm des Salzes auf 10 Gramm des **Vehikels** statt der **Gesamtmenge** kommt. Statt einer 10%igen bekommen wir also nur eine 9·09% Aufschwemmung. Und wenn wir also berechnen, mit einer Pravazspritze der Aufschwemmung von Hydrarg. aceto-

thymol. 5·6, von Hydrarg. salicylicum 5·95 und von Kalomel 8·5 Zentigrammen injiziert zu haben, so haben wir tatsächlich nur resp. 5·09, 5·41 und 7·73 Zentigrammen einverleibt.

Aber es gibt noch eine andere Fehlerquelle. Die genannten Quecksilbermengen haben nur für den Fall Geltung, daß das spez. Gewicht des Vehikels = 1 ist. Sie werden daher in Wirklichkeit noch mehr herabgesetzt, denn die spezifischen Gewichte der Suspensionsflüssigkeiten sind durchgehends niedriger als das des Wassers, nämlich:

Ol. olivae . . . . 0·917
Ol. amygdalae . . . . 0·918
Paraffin. liquid. . . . . 0·890

(Diese Zahlen sind nur Durchschnittszahlen, weil die spezifischen Gewichte der genannten Flüssigkeiten etwas schwanken.)

In anderer Weise kann man dies so ausdrücken, daß
10 *g* Ol. olivae räumlich . . . . . 10·9 *ccm* entsprechen,
10 „ Ol. amygdalae räumlich . . . 10·89 „ „ und
10 „ Paraffin. liquid. räumlich . . . 11·24 „ „

Wenn wir also z. B. eine Aufschwemmung von Salizylquecksilber in Paraffin. liquid. nach der allgemein gebrauchten Verordnung:

Rp. Hydrarg. salicyl. . . . . *g* 1
Paraffin. liquid. . . . . „ 10

injizieren wollen, so würden wir in jeder Pravazspritze, statt des ursprünglich berechneten Quantums von 5·95 Zentigramm, nur 1000/1124 von 5·41, d. h. 4·8 Zentigramm, also eine um etwa 20% kleinere Dosis als die beabsichtigte verabreichen.

Doch auch diese Zahl bedarf noch einer kleinen Korrigierung aufwärts, denn als Grund der Berechnung dürfen nicht die spezifischen Gewichte der Vehikel benutzt werden; es müssen vielmehr als solche die spezifischen Gewichte der gesamten Mischungen dienen.

Herr Apotheker H. Haine ist so freundlich gewesen, die spezifischen Gewichte der verschiedenen hier als Beispiele verwendeten Aufschwemmungen zu bestimmen. Und ich benutze die Gelegenheit, ihm sowie dem Vorstand der Apotheke „Lejonet“, Herrn Apotheker S. Fredriksson, für ihr freundliches Zuvorkommen hier meinen herzlichen Dank auszusprechen.



Die durch diese Untersuchungen gefundenen spez. Gewichte erhellen aus der unten stehenden Tabelle:

	Hydrarg. acetothymol. 9·09%	Hydrarg. salicyl. 9·09%	Kalomel 9·09%
Paraffin. liquid. Sp.-Gew. 0·884 (+ 15° C)	0·932	0·931	0·952
Oleum olivae Sp.-Gew. 0·915 (+ 15° C)	0·970	0·977	0·984
Oleum amygdalae Sp.-Gew. 0·919 (+ 15° C)	0·975	0·976	0·980

Also entsprechen:

10 *g* von	In 9·09% Aufschwemmung von		
	Ol. oliv.	Ol. amygd.	Paraffin. liq.
	in Kubikzentimetern		
Hydrarg. acetothymol.	10·3	10·25	10·72
Hydrarg. salicyl.	10·23	10·24	10·73
Kalomel	10·16	10·20	10·50

Die tatsächlichen Gaben in je einer Pravaz-Spritze der resp. (9·09 %) Aufschwemmung wären also:

	Ol. oliv.	Ol. amygd.	Paraffin. liq.
	in Zentigrammen		
Hydrarg. acethymol.	4·94	4·96	4·74
Hydrarg. salicyl.	5·28	5·28	5·04
Kalomel	7·60	7·57	7·36

Es ist einleuchtend, daß auch diese Zahlen keine absoluten sein können; sie beziehen sich nur auf die bei der Untersuchung eben angewandten Flüssigkeiten und somit auf Vehikel von einem bestimmten spez. Gewicht. Da aber die spezifischen Gewichte der als Vehikel angewandten Flüssigkeiten, wie oben schon erwähnt, ein wenig schwanken (meistens nur im dritten Dezimale), so wird auch die Dosierung bei den unlöslichen Quecksilbersalzen immer ein wenig ungenau bleiben.

Aus der dermatol. Abteilung des k. k. Krankenhauses Wieden in Wien (Vorstand: Primarius Dr. P. Rusch).

Über eine eigenartige Geschwürsform des weiblichen Genitales (Ulcus vulvae acutum).

Von

Dr. **B. Lipschütz,**
Assistenten der Abteilung.

(Hiezu Taf. IX—XI.)

Die ätiologisch verschiedensten Geschwürsformen des weiblichen Genitales haben hauptsächlich im letzten Dezennium derart eingehende klinische und bakteriologische Bearbeitung gefunden, daß es derzeit fast unmöglich erscheinen könnte neuen, von den bisher bekannten Typen abweichenden Krankheitsbildern zu begegnen. Nicht nur die so häufig am Genitale vorkommenden mannigfachen geschwürigen Manifestationen der Lues und des Ulcus venereum, sondern auch die balanitischen Erosionen, das Ulcus gangraenosum oder die sogenannte Nosokomialgangrän, die gonorrhoischen, diphtheritischen und tuberkulösen Ulzerationen etc. sind pathogenetisch genau erforscht und stellen ein fast bereits abgeschlossenes Kapitel unserer Fachdisziplin dar. Wir sind in all diesen Fällen in der Lage, die klinische Diagnose durch den Nachweis des spezifischen Erregers regelmäßig zu erhärten oder in manch unklarem Fall hierdurch die Diagnose wissenschaftlich zu sichern.

Im Laufe einer mehrjährigen Spitalstätigkeit hatte ich jedoch Gelegenheit mehrere Male eine Geschwürsform am weiblichen Genitale zu beobachten, die in keine der bisher bekannten Typen eingereiht werden konnte. Ihre große Seltenheit

brachte es mit sich, daß ich bisher nur über eine beschränkte Anzahl von Beobachtungen verfüge und daß die anläßlich ihres Studiums durchgeführten Untersuchungen nicht ganz lückenlos geblieben sind. Immerhin glaube ich der beobachteten Geschwürsform sowohl theoretische als auch namentlich praktische Bedeutung beilegen zu dürfen, die es angebracht erscheinen läßt, hier eine Beschreibung dieses eigenartigen Prozesses zu geben.

Die erste Beobachtung, bei der wir einwandfrei den Nachweis dieser Geschwürsform des weiblichen Genitales zu liefern imstande waren, reicht auf das Jahr 1907 zurück.

Fall I. E. V., 17 Jahre alt, Weißnäherin, wurde am 2. Januar 1907 auf Zimmer 30 des Wiedener Krankenhauses aufgenommen.

Anamnese. Pat. war als Kind stets gesund, leidet jedoch seit ihrer Jugend an einem juckenden Ausschlag, der sie vor zirka 8 Monaten nötigte, ein Krankenhaus aufzusuchen, wo sie kurze Zeit verblieb und mit Bädern und Teerzinkpasta behandelt wurde.

Mit 16 Jahren wurde Pat. menstruiert, die Menses sind unregelmäßig, manchmal durch 2 Monate sistierend. Pat. hat nie geschlechtlich verkehrt. Letze Menses am 18. Dezember, von viertätiger Dauer, schmerzlos.

Gestern erkrankte Pat. plötzlich unter Fieber und Schüttelfrost und verspürte heftige Schmerzen am äußeren Genitale sowohl beim Gehen und Sitzen als auch beim Urinlassen. Ein herbeigerufener Arzt ließ die Kranke ins Spital befördern.

Status praesens: Pat. macht den Eindruck einer Schwerkranken. Temperatur 38·6° C., Puls 96.

Beim Hinauflegen auf den Untersuchungstisch äußert Pat. lebhafte Schmerzen, der Gang ist sehr langsam und vorsichtig, jede schnelle Bewegung ist von Schmerzen begleitet.

Bei der Inspektion des Genitales findet man ein leichtes Gedunsensein, besonders der rechten Labien, sowie eine lebhafte Rötung letzterer. Beim Berühren der Labien, um ihre Innenfläche und das Vestibulum vaginae zu inspizieren, empfindet Pat. lebhafte Schmerzen. An der Innenfläche des rechten kleinen Labium, und zwar im zentralen Anteil, besteht in der Ausdehnung von etwa Guldengröße, ein unregelmäßig, jedoch ziemlich scharf begrenzter Substanzverlust, der die obersten Gewebsschichten betrifft; auf dem flachen, von spärlichem, eitrigen Sekret bedecktem Geschwürsgrund haftet ein ziemlich dicker, zäher, grau mißfärbiger Belag, ähnlich einer krupösen oder diphtheritischen Membran. Die Ränder des Geschwüres sind ein wenig eleviert, scharf geschnitten und akut entzündlich gerötet. An der Innenfläche des linken kleinen Labium, nahe seinem unteren Ende, findet sich ein ca. kreuzergroßes, unregelmäßig geformtes, ganz gleich beschaffenes Geschwür; hier hat sich der Belag in der Peripherie bereits abzuheben begonnen, so daß der



dunkelrote, ziemlich glatte, eine Spur unterminierte Rand über den Geschwürsgrund leicht prominiert.

Oberhalb dieses Ulkus, etwa in der Entfernung eines Zentimeters besteht ein linsengroßes, ovales, seichtes Geschwürchen, ohne Belag, mit flachen, nicht unterminierten, entzündlich geröteten und im Geschwürsniveau liegenden Rändern.

Der weitere Befund am Genitale ist normal. Keine Urethritis. Hymen intakt. Die Drüsen in inguine sind weder geschwollen, noch auf Druck schmerzhaft.

Der weitere Verlauf der ohne Therapie gelassenen Kranken gestaltete sich folgendermaßen:

3./I. Der krupöse Belag hat sich überall in den periphersten Anteilen abzulösen begonnen und stellt eine dicke Masse von honigartiger Konsistenz dar. Die darunter liegende Geschwürsbasis erscheint flach und mit einer dünnen Eiterschicht bedeckt. Das Ulkus am linken Labium hat sich sowohl der Fläche, als der Tiefe nach etwas vergrößert. Temperatur 37·4°. Der Belag der Geschwüre besitzt einen faden Geruch, aber durchaus keinen jauchigen oder putriden Fötor.

4./I. Morgentemperatur 36·9. Die spontane Ablösung des Belages ist weiter vorgeschritten, keine weitere Vergrößerung des Geschwüres mehr zu konstatieren. Die Schmerzhaftigkeit etwas geringer. Einsetzen der Behandlung (Jodoformverband).

7./I. Andauernd normale Temperatur. Die Reinigung der Geschwüre schreitet fort. Am Geschwür des linken Labium findet sich noch ein scharf demarkierter krupöser Belag, der auf eine linsengroße Stelle beschränkt ist.

8./I. Beide Substanzverluste vollkommen gereinigt, mit normalen Granulationen ausgefüllt; die Ränder nicht mehr gerötet, liegen im Niveau der normalen Umgebung. Subjektives Wohlbefinden.

15./I. Am linken Labium ist bereits vollständige Epithelisierung eingetreten, rechterseits besteht eine etwa hellergroße, rein granulierende Stelle.

Am 21./I. 1907 konnte die Kranke geheilt entlassen werden.

In dem beschriebenen Falle handelt es sich um ein 17 Jahre altes Mädchen, welches angab, noch keinen geschlechtlichen Verkehr ausgeübt zu haben und das ohne nachweisbare Ursache plötzlich unter Fieber und Auftreten heftiger Schmerzen am Genitale erkrankte. Auf Grund der Anamnese, des akuten Beginns und der heftigen subjektiven Beschwerden, als auch auf Grund des am Genitale objektiv erhobenen Befundes, der verschieden großen, scharf begrenzten, mit dicken, zähen, mißfärbigen Membranen bedeckten Ulzerationen, mußte die Diagnose zunächst auf „Ulcera gangraenosa ad genitale"



gestellt werden, wie wir ähnlichen Geschwüren bereits früher begegnet waren und wie solche aus den bekannten Beschreibungen in der Literatur von Vincent, Matzenauer, Róna u. a. bereits genau geschildert worden sind. Allerdings bestand weder putrider, jauchiger Fötor, den man bei echter Nosokomialgangrän nie vermißt, noch war die grünlich-bläuliche, beziehungsweise schwärzliche Verfärbung der Randpartien des Geschwüres und die schwarze trockene Beschaffenheit des das Geschwür bedeckenden Schorfes — alles Zeichen einer akut fortschreitenden nekrotisierenden Einschmelzung des Gewebes — nachweisbar. In der Erwartung, den für Nosokomialgangrän typischen mikroskopischen Befund einer Symbiose von fusiformen Bazillen mit Spirochaetae refringentes nachweisen zu können, wurden zahlreiche Ausstriche von sämtlichen Geschwüren angefertigt und in der üblichen Weise gefärbt. Die vorgenommene Untersuchung ergab jedoch nicht das erwartete Ergebnis, sondern zeigte übereinstimmend in sämtlichen Ausstrichen das Vorhandensein sehr reichlicher, größtenteils frei, zum Teil jedoch in Leukozyten liegender, offenbar phagozytierter Bazillen, welche sich durch folgende Eigentümlichkeiten auszeichneten: sie sind vollkommen gerade gestreckt und ziemlich plump, mit rechteckig abgestutzten Enden und erreichen in ihrer Länge fast den Durchmesser eines roten Blutkörperchens. Sie liegen zum Teil einzeln, zum Teil in kurzen, aus wenigen — 2 bis 5 — Individuen bestehenden Ketten. Mit den gewöhnlichen Farbstoffen lassen sie sich leicht darstellen und sind grambeständig. Durch diese Merkmale gewannen die Stäbchen zum Teil Ähnlichkeit mit dem Milzbrand- oder Heubazillus.

Um uns zu überzeugen, daß die gefundenen Stäbchen nicht etwa eine zufällige Verunreinigung der Geschwüre darstellen, wurde die Untersuchung durch Anfertigen von Ausstrichpräparaten in den nächsten Tagen häufig wiederholt, wobei stets dasselbe Ergebnis verzeichnet wurde. Des Weiteren wurde auch die Züchtung der Bazillen versucht, die aber mißglückte; schließlich wurde durch Exzision gewonnenes Gewebsmaterial der histologischen Untersuchung zugeführt, worüber weiter unten berichtet werden soll.

Zusammenfassung. In einem klinisch zunächst als Ulcera gangraenosa ad genitale sich darstellenden Fall bei einer 17 Jahre alten Virgo intacta wurde die für Nosokomialgangrän typische Symbiose fusiformer Bazillen mit grobwelligen Spirochaeten vermißt, vielmehr ein differenter mikroskopischer Befund von plumpen, rechteckig abgestutzten, grambeständigen Bazillen festgestellt. Der klinische Verlauf wich von dem der Nosokomialgangrän insoferne ab, als bei fehlendem putriden Geruch und mehr oberflächlichem Sitz der Affektion, selbst ohne Therapie, eine verhältnismäßig rasche Besserung sich einstellte, die später auf ärztliches Eingreifen in kurzer Zeit zur Heilung führte.

Da wir ähnliche Mitteilungen in der Literatur zunächst nicht auffinden konnten, hatten wir die im beschriebenen Falle gemachte Beobachtung bloß als seltene Abweichung vom gewöhnlichen Typus der Gangrän am Genitale notiert, bis wir nach fast zwei Jahren wieder einem ähnlichen Fall begegneten.

Fall II. R. O., 17 Jahre alt, Verkäuferin, aufgenommen am 1./XII. 1908 auf Z. 30 des Krankenhauses.

Anamnese. Pat. war bisher stets gesund. Ohne nachweisbare Ursache erkrankte sie vor 8 Tagen unter Fieber und Schüttelfrost. An den Schamlippen traten heftige Schmerzen auf. Das Fieber ließ nicht nach und gestern nachts trat ein zweiter Schüttelfrost auf. Die Menses sind regelmäßig, ohne Schmerzen, von 2—4 tägiger Dauer, die ersten Menses vor $1^1/_2$ Jahren. Letzter Koitus vor mehr als 2 Monaten.

Status praesens: Mittelgroße Patientin, von gutem Ernährungszustand, etwas anämisch. Der Befund der inneren Organe normal.

Am unteren Ende der kleinen Labien findet man an symmetrischer Stelle zwei scharf geschnittene, rundliche Geschwüre von fast Kreuzergröße, mit lebhaft rotem, etwas unebenem, abgeschrägtem Rand und einer flachen, mit einer krupös-diphtheritischen Membran belegten Basis. Nach innen von dem links befindlichen Ulkus findet sich ein fast gleich beschaffener Substanzverlust von Erbsengröße, dessen Rand deutlich gezackt ist und oberhalb dieses ein miliares, stecknadelkopfgroßes Ulkus, ähnlich einer Follikulitis oder einem Ulcus molle miliare. Schließlich sieht man am Urethralwulst ein mit unebener, eitrig belegter Basis versehenes Geschwür von Hellergröße knapp unterhalb der Urethra. Temperatur 39·0° C.

Dekursus. 5/X. Gestern abends Schüttelfrost und Temperaturerhöhung bis 40·1° C. Die Milzdämpfung etwas vergrößert.

7./X. Wegen andauernder Temperatursteigerung werden die bisher unbehandelten Ulzera am Genitale mit Hydrogenium abgespült und mit Jodoform verbunden, worauf die Schmerzen bedeutend nachlassen und



die Temperatur bloß noch am 10./X. eine starke Steigerung aufweist, worauf vollkommene Entfieberung sich einstellt.

12./X. Die Geschwüre sind vollkommen gereinigt, die Ränder bereits in Epithelisierung begriffen, die kleineren Substanzverluste unterhalb des Orificium urethrae und nach oben vom linksseitigen Ulkus bereits vollkommen abgeheilt. Weder bei der Aufnahme, noch heute läßt sich eine Drüsenschwellung in inguine nachweisen.

Trotz der Entfieberung wurde bei dem eigenartigen Fieberverlauf der Verdacht auf Typhus abdominalis erwogen; die serologische Untersuchung ergab Ficker in sämtlichen Verdünnungen deutlich positiv, worauf die Kranke auf die medizinische Abteilung des Herrn Prof. Sternberg transferiert wurde. Dort verblieb sie, ohne daß das Fieber sich wieder eingestellt hätte, bei vollkommenem Wohlbefinden bis zum 31./X. 1908 und wurde geheilt entlassen. Sichere Zeichen für Typhus konnten nicht festgestellt werden, die Milzschwellung war deutlich zurückgegangen, Diazoreaktion negativ.

Die am 2./X. und in den folgenden Tagen ausgeführte mikroskopische Untersuchung des Geschwürsekretes ergab konstant folgenden Befund: polynukleäre Leukozyten und zahlreiche, teils intrazellulär, hauptsächlich aber extrazellulär gelegene Stäbchen, die vollkommen gerade gestreckt sind, etwa die Länge des B. subtilis besitzen und teils einzeln, teils in sehr kurzen Ketten oder Fäden angeordnet sind. Neben Stäbchen, die plumper sind und rechteckig abgestutzte Enden aufweisen, findet man zahlreiche, etwas schlankere Bazillen, die aber ähnlich wie die plumperen keine Spur einer Verjüngung ihrer Enden aufweisen und daher sehr leicht von fusiformen Bazillen zu trennen sind. Sie sind sämtlich gramfest.

Die zweimal durchgeführte kulturelle Untersuchung hat zu keinem einwandfreien Ergebnis geführt.

Epikrise. Fall II betrifft ein 17 Jahre altes Mädchen, welches 8 Tage vor ihrem Spitalseintritt erkrankte und bei dem ähnlich wie im Fall I unter Fiebererscheinungen, Schüttelfrösten und heftigen Schmerzen Ulzera am Genitale aufgetreten waren. Die Untersuchung zeigte am unteren Ende der kleinen Labien ferner am Urethralwulst das Vorhandensein mehrerer ungleich großer, rundlicher Substanzverluste, die lebhaft gerötete, teils regelmäßig verlaufende, teils gezackte Ränder besitzen und deren Basis zum Teil mit pseudomembranösen Belägen bedeckt sind. Auch in dieser eigenartigen, an gangränöse Ulzera erinnernden Geschwürsform vermißten wir den sonst regelmäßig



festzustellenden Befund der Vergesellschaftung von fusiformen Bazillen mit grobwelligen Spirochaeten, vielmehr ließ sich auch in diesem Falle der oben beschriebene Befund in zahlreichen, zu wiederholten Malen von sämtlichen Ulzera angefertigten Ausstrichen erheben.

In differential-diagnostischer Beziehung mußte allerdings wegen des geäußerten Typhusverdachtes auch die Möglichkeit „typhöser Ulzera" am Genitale in Betracht gezogen werden. Ob das Agglutinationsvermögen des Serums auf eine früher überstandene Erkrankung oder auf eine zur Zeit ihrer Spitalsbehandlung parallel laufende leichte Typhusinfektion zurückgeführt werden kann, konnte allerdings mit Sicherheit nicht entschieden werden. Gegen die Annahme typhöser Ulzera sprach der erhobene mikroskopische Befund, das Fehlen gramnegativer Stäbchen, die prompte Beeinflussung der Substanzverluste durch antiseptische Verbände und schließlich ihre rasche Abheilung, ohne daß auch die spätere Beobachtung weitere klinische Zeichen eines Abdominaltyphus geboten hätte.

Fall III. M. J., 16 Jahre alt, Kleidermacherin, aufgenommen am 31. Mai 1909 auf Zimmer 30 des Krankenhauses.

Anamnese. Patientin war bisher stets gesund und hat früher nie an einer Genitalaffektion gelitten. Am 30. d. M. abends erkrankte sie unter leichtem Fieber und verspürte Schmerzen am äußeren Genitale, weshalb sie sich heute ins Krankenhaus aufnehmen ließ. Pat. leugnet geschlechtlichen Verkehr ausgeübt zu haben.

Status praesens: Die Schleimhaut der Vulva leicht injiziert, kein Ödem. An der Innenfläche der kleinen Labien, besonders linkerseits, ferner an der hinteren Kommissur und an der linken Hymenalhälfte findet man 6 bis linsengroße Geschwürchen, die durch folgende Eigentümlichkeiten ausgezeichnet sind: die Ränder sind glatt, scharf ausgeprägt, deutlich unterminiert, von einem roten Halo umgeben; der Geschwürsgrund ist mit einem gelblichen, eitrigen Belag versehen, erscheint jedoch nach Entfernen des Eiters nicht wurmstichig. Die Berührung der rundlichen, oberflächlich sitzenden Geschwüre ist etwas schmerzhaft. Pat. ist virgo intacta. Temperatur 37·9.

In Abstrichpräparaten der Geschwüre findet sich ein mit den Ergebnissen der Untersuchung der ersten zwei Fälle völlig übereinstimmender Befund. Zwecks histologischer Untersuchung wird ein kleines Fragment des Geschwürsrandes exzidiert.

Dekursus. 1./VI. Normale Temperatur. Die Geschwüre sind speckig belegt. Die Schmerzen geschwunden. In inguine einige kleine, nicht schmerzhafte Drüschen tastbar.



5./VI. Andauernd normale Temperatur. Trotz der durch die Exzision gesetzten Wunde zeigen die Geschwüre auf indifferente Behandlung deutlich Tendenz zur Abheilung.

Am 9./VI. konnte Pat. geheilt entlassen werden.

Als besonders bemerkenswert verdient die Tatsache hervorgehoben zu werden, daß in Abstrichpräparaten, die von der nur leicht entzündeten Vulva und namentlich aus ihren Nischen in der Nähe der Hymenalfalten angefertigt wurden, genau derselbe Befund wie im Geschwürseiter festgestellt werden konnte. Wir werden später auf dieses Moment und auf die ihm eventuell zukommende Rolle in der Deutung dieser eigenartigen Geschwürsform noch zurückkommen müssen. Erwähnt sei hier noch, daß die Kranke etwa nach Jahresfrist mit Urethritis gonorrhoica und Bartholinitis sinistra in unserem Krankenhaus in Behandlung stand und daß die zu dieser Zeit ausgeführte mikroskopische Untersuchung des Vulvasekretes ein absolut negatives Ergebnis geliefert hat.

Fall IV. A. V., 14 Jahre alt, Schülerin, aufgenommen am 9./VI. 1909 auf Z. 28 unseres Krankenhauses.

Anamnese. Pat. gibt an, daß sie ungefähr vor Jahresfrist an einer ähnlichen Affektion wie jetzt gelitten hat; Fieber soll damals nicht aufgetreten sein und nach einiger Zeit heilte die Affektion von selbst ab. Dieses Mal begann die Erkrankung vor 3 Wochen mit dem Auftreten von „Wimmerln" am Genitale; es entstanden in der Mitte des rechten großen Labium und am unteren Ende des linken Labium Substanzverluste, an denen namentlich nach dem Urinieren die Kranke über „brennende" Schmerzen klagte. Weder Fieber noch Schüttelfröste will die Kranke je bemerkt haben. Eine Ursache für die jetzige Erkrankung weiß Pat. nicht anzugeben; ein Stuprum wird entschieden in Abrede gestellt.

Status praesens: Dem Alter entsprechend gut entwickelte Patientin, kräftig gebaut, gut genährt, anämisch. Die Kranke macht einen vollkommen ruhigen Eindruck, Puls, Respiration und Temperatur vollkommen normal. Kein pathologischer Befund von Seite der inneren Organe.

In inguine keine Drüsenschwellung nachzuweisen. Das linke kleine Labium ist leicht vorgewölbt, im geringen Grade ödematös und zeigt an seiner Innenfläche ein über kreuzergroßes Geschwür, welches unregelmäßige, zickzackartig verlaufende Konturen aufweist, die von einem roten Saum eingerahmt werden. Der Geschwürsgrund ist vertieft, größtenteils bereits mit bläulich-weißlichem Epithel bedeckt. Nur der am meisten nach außen gelegene Anteil des Substanzverlustes ist noch mit eiternden, weißgelblichen, unebenen Granulationen bedeckt. Dementsprechend ist auch daselbst der Geschwürsrand zerfallen und unterminiert. Am vorderen Rande des rechten großen Labium findet man ein linsengroßes, sich weich anfühlendes, von leicht prominierenden, überhäuteten, rötlich durchscheinenden Granulationen ausgefülltes Ulkus.

Des Weiteren besteht am unteren Ende des linken großen Labium ein dritter Substanzverlust, der ungefähr die Größe eines Hellers besitzt, leicht vertieft ist und sich ebenfalls im Stadium reparationis be-



findet, indem überall von der Peripherie bläulich-weißes Epithel vorrückt. Der Geschwürsgrund ist mit rötlich-grauen Granulationen ausgefüllt, die Geschwürsränder sind fast allenthalben der Basis angelegt, nur im obersten Winkel besteht noch ein zweimal stecknadelkopfgroßer, locheisenförmig gestalteter, napfförmig vertiefter Substanzverlust.

Schließlich sind am unteren Ende des rechten großen Labium, jedoch tiefer als links gelegen, zwei kleine Substanzverluste zu sehen, die in der Entfernung von 1 *cm* übereinander liegen. Sie sind erbsen- bis linsengroß und besitzen scharf geschnittene Ränder, umgeben von einem lebhaft roten Infiltrationssaum. Die Ränder zeigen keine Unterminierung, der Geschwürsgrund ist graugelblich, speckig, stark eiternd und auf Berührung sehr schmerzhaft, zeigt jedoch nicht das wurmstichige Aussehen der weichen Geschwüre. Aus der Urethra kein Sekret exprimierbar. Pat. ist virgo intacta!

Der weitere Verlauf gestaltete sich sehr einfach, indem auf die Applikation einer Dermatolsalbe die bereits in Überhäutung begriffenen Ulzera sich vollkommen schlossen; auch die am unteren Ende des rechten großen Labium befindlichen, ihrem klinischen Aussehen nach als solche jüngeren Datums anzusprechenden Substanzverluste zeigten rasch einsetzende Heilungstendenz, so daß die Kranke am 16./VI. das Spital verlassen konnte.

Von den zuerst angeführten 2 Fällen unterscheidet sich vorliegender hauptsächlich durch den langsamen Beginn und torpiden Verlauf, der weder durch Fieber oder Auftreten von Schüttelfrösten noch durch besondere Schmerzhaftigkeit kompliziert erscheint. Ohne nachweisbare Gelegenheitsursache traten 3 Wochen vor dem Spitalseintritt die beschriebenen Substanzverluste am Genitale auf und heilten spontan wieder ab, wobei jedoch neue, von ganz ähnlichem klinischen Aussehen auftraten. Der Geschwürsgrund zeigte selbst im Stadium floritionis keinen festhaftenden pseudo-diphtheritischen Belag, wie die Fälle I und II; auch fehlte der putride Fötor, vielmehr besaßen die Substanzverluste größte Ähnlichkeit mit weichen Geschwüren und diese weitgehende Übereinstimmung der klinischen Bilder bewog uns auch bei der kaum 14 Jahre alten Patientin die für derartige Fälle vorgeschriebene polizeiliche Anzeige einer venerischen Infektion, trotz der von der Kranken und ihren Eltern geleugneten Möglichkeit eines Stuprums, auszuführen. Erst die knapp vor Ablieferung der Anzeige vorgenommene mikroskopische Untersuchung ergab die Unrichtigkeit der gemachten Diagnose Ulcus venereum und belehrte uns über die klinische und forensische Bedeutung dieser eigenartigen



Geschwürsform des weiblichen Genitales. Präparate, die von sämtlichen Ulzera zu wiederholten Malen an verschiedenen Tagen angefertigt wurden, zeigten übereinstimmend das Fehlen von Ducreyschen Bazillen und ergaben stets folgenden Befund: zahlreiche polynukleäre Leukozyten sowie Schleim und ausgezogene Bindegewebszellen in den aus den vernarbenden Ulzera stammenden Präparaten und zahlreiche große, ziemlich plumpe, geradlinig begrenzte, unter rechtem Winkel an ihren Enden abgestutzte Bazillen, die zum Teil einzeln, zum Teil in kurzen Ketten verlaufen, oft die Länge des Durchmessers eines roten Blutkörperchens besitzen, sich mit basischen Anilinfarbstoffen sehr stark imprägnieren und gramfest sind. Die Möglichkeit einer venerischen Infektion mußte nach diesem Befund fallen gelassen werden.

Epikrise. Ein 14 Jahre altes Mädchen, virgo intacta, zeigte an den großen und kleinen Labien zum Teil bereits in Heilung befindliche, zum Teil jedoch noch floride Substanzverluste, die weitgehendste Ähnlichkeit mit venerischen Geschwüren besaßen. Die Drüsen in inguine waren nicht geschwellt, das Allgemeinbefinden nicht im geringsten gestört. Eine Gelegenheitsursache für das Auftreten der Ulzera ließ sich nicht feststellen. Die mikroskopische Untersuchung bewies die Unrichtigkeit der klinischen Diagnose: „Ulcus venereum" und ergab einen mit den bei den früher geschilderten Fällen erhobenen, vollkommen übereinstimmenden mikroskopischen Befund. Auf indifferente Therapie trat rasche Heilung ein. Bemerkenswert ist die anamnestische Angabe der Kranken, welcher zufolge sie vor Jahresfrist an einer ähnlichen Affektion gelitten haben soll, so daß es sich möglicherweise um eine Rezidive des Krankheitsprozesses handelt.

An diese vier im Wiedener Krankenhaus beobachteten Fälle möchte ich noch eine Beobachtung anreihen, die ich im Jahre 1904 auf der Klinik des Herrn Prof. Finger zu machen Gelegenheit hatte und die, wie schon aus ihrer Beschreibung in diesem Archiv Bd. LXXVI, 1905, pag. 349 ff. hervorgeht, zweifellos mit den später studierten Fällen sehr zahlreiche Berührungspunkte besitzt und meines Erachtens ebenfalls das

klinische Bild der geschilderten Geschwürsform des weiblichen Genitales darstellt.

Wegen der Eigenart dieses Falles sei hier nochmals in Kürze seine Krankengeschichte wiedergegeben:

R. Christine, 29 Jahre alt, Schuhmachersgattin, aufgenommen am 13. August 1904 auf Zimmer 74 der Klinik des Herrn Prof. Finger (Allgemeines Krankenhaus).

Anamnese: Seit 6 Wochen bemerkt Pat. die Affektion am Genitale, seit einigen Tagen Brennen beim Urinieren. Letzter Koitus vor 2 Monaten. Letzte Menses Mai 1904. Hat 4 normale Geburten durchgemacht.

Die Diagnose vom 18. August lautete: Cicatrix lenticularis post ulcus in facie interna labii minoris sinistri. Folliculitis in labio majori sinistro. **Ulcera venerea** in facie interna labii minoris utriusque. Entsprechend der Diagnose (Untersuchung auf Ducreysche Bazillen wurde nicht vorgenommen) bestand die Therapie in Verätzung der Ulzera mit Karbol und anschließender Jodoformbehandlung, später in der Applikation einer Kupfersalbe.

Am 18./VIII. waren die Geschwüre an der Innenfläche der kleinen Labien gereinigt, am 25./VIII. finden wir aber notiert: „An der Innenfläche des linken kleinen Labium sind zahlreiche stecknadelkopf- bis linsengroße, ziemlich tief greifende Geschwüre aufgetreten mit unterminierten Rändern und eitrigem weißlichem Belag".

Auf Jodoformbehandlung heilten die Ulzera ab, aber am 8./IX. wurden wieder „Ulcera venerea" über der Urethra notiert. Auch diese heilten in den nächsten Tagen ab, so daß Pat. am 14./IX. entlassen werden konnte.

Am 6./X. suchte die Pat. wieder die Klinik auf und wurde auf Zimmer 76 aufgenommen.

Anamnese: In den letzten 2 Wochen sind wieder Geschwüre am Genitale in rascher Folge aufgetreten und verursachten Schmerzen und Brennen. Pat., die verheiratet ist, gibt an, vor 4 Monaten zum letzten Male mit ihrem Mann geschlechtlich verkehrt zu haben. Kein außerehelicher Koitus. Am 9./X. hatte ich zum ersten Male Gelegenheit, die Patientin im Auftrage des Herrn Prof. Finger näher zu untersuchen.

Status vom 9./X.: An der Innenfläche der kleinen Labien bestehen jederseits 8 unregelmäßig konturierte, teils rundliche, teils längliche, vertiefte Ulzera mit deutlich unterminierten Rändern und unebenem, stark mit Eiter bedecktem Grund. Ein ganz ähnliches kleineres Ulkus befindet sich zwischen den rechten Hymenalkarunkeln.

Die mikroskopische Untersuchung bestätigte die bei der klinischen Visite gemachte Diagnose „Ulcera venerea" nicht, sondern zeigte teils zwischen Leukozyten, teils auch intraleukozytär gelagerte, kürzere und längere, plumpe, an beiden Enden rechtwinkelig abgesetzte, teils einzeln, teils zu zwei oder in Gruppen gelegene Stäbchen, die grampositiv sind



und an die Formen des Bacillus subtilis erinnern. Neben diesen in überwiegender Mehrzahl vorhandenen Stäbchen finden sich noch sehr spärliche, schlanke, gramnegative Bazillen, die aber keine Ähnlichkeit mit Ducreyschen Bazillen aufweisen.

Zur Bestätigung des durch die mikroskopische Untersuchung gelieferten Ergebnisses wurden am 9./X. mit dem Eiter der Ulzera an 8 Stellen des linken Oberarmes Inokulationen vorgenommen. Ferner mit dem Eiter 3 Agarplatten gestrichen.

Dekursus: 11./X. Ulzera am Genitale unverändert.

Auf den Agarplatten ist eine Reinkultur eines glänzenden, weißlichen, am Rande wellenförmig begrenzten Rasens aufgegangen. Mikroskopische Präparate zeigen grampositive, an den Enden abgerundete Stäbchen, die sich von den im Eiter gefundenen Bazillen durch ihren geringeren Durchmesser unterscheiden.

12./X. Die Untersuchung des Harnes auf Zucker ergibt ein negatives Resultat. Ebenso die Färbung des aus der Tiefe der Ulzera entnommenen Sekretes auf Tuberkelbazillen.

An der Innenfläche des linken kleinen Labium sind drei stecknadelkopfgroße Ulzera aufgetreten.

Inokulationen vom 9./X. negativ.

Abermalige Inokulation mit dem Eiter der Ulzera am Bauch und am rechten Oberschenkel.

15./X. Inokulationen negativ. Die Ulzera am Genitale auf indifferente Behandlung (Einlegen trockener Watte) gereinigt, stark verkleinert, im Heilen begriffen; doch schon am 16./X. konnte man unterhalb der im Verheilen begriffenen Ulzera an der Innenfläche des linken kleinen Labium fünf teils stecknadelkopfgroße, im Niveau der Schleimhaut gelegene Eiterpustelchen, teils größere, ziemlich tief reichende, eitrig bedeckte Geschwürchen sehen. — An der Innenfläche des rechten kleinen Labium die früher daselbst bestandenen Ulzera fast ganz verheilt; keine weiteren Nachschübe.

Mit dem Eiter der noch nicht geplatzten Pustelchen, die an der Innenfläche des linken kleinen Labium ihren Sitz haben, werden an 8 skarifizierten Stellen der Innenfläche des rechten kleinen Labium Inokulationen vorgenommen.

19./X. Inokulationen negativ. Sämtliche Ulzera am Genitale fast verheilt.

In den nächsten 10 Tagen kommt es noch zum Auftreten einzeln stehender stecknadelkopfgroßer Eiterpustelchen am Rande des linken kleinen Labium, an der Innenfläche des rechten kleinen Labium und an der hinteren Kommissur.

Klage über leichtes Brennen beim Urinieren. Das spärliche Urethralsekret enthält Eiter- und Epithelzellen, keine Gonokokken. Auch im Eiter der stecknadelkopfgroßen Pustelchen konnten nie Gonokokken nachgewiesen werden.



26./X. Es wird versucht, durch mechanische Reizung der Schleimhaut der kleinen Labien (Einreiben von Kupferalaun) neue Effloreszenzen hervorzurufen. Negatives Resultat.

2./XI. Geschwüre verheilt. Keine Nachschübe.

5./XI. Wird auf eigenes Verlangen entlassen.

Die Epikrise dieses damals als „Ulcus pseudovenereum" gedeuteten Falles lautete folgendermaßen:

„Rekapitulieren wir kurz unseren Fall, so handelt es sich um eine anämische Frau, die im Laufe von 3 Monaten wegen eines nicht im Anschlusse an einen geschlechtlichen Verkehr aufgetretenen Genitalleidens sich genötigt sah, zweimal Spitalshilfe aufzusuchen. Die Affektion beschränkte sich auf die Innenfläche der kleinen Labien, vielleicht auch auf die Urethra und bestand in multiplen, ziemlich tief greifenden, eitrig belegten Substanzverlusten, die deutlich unterminierte Ränder aufwiesen. Diese Ulzera heilten rasch spontan ab, rezidivierten jedoch und verursachten der Patientin leichtes Brennen beim Urinieren. Klinisch mußten sie zunächst als „weiche Geschwüre" gedeutet werden. Aber sowohl die auf mehrere Tage sich erstreckende klinische Beobachtung als auch die gleichzeitig vorgenommenen Untersuchungen (mikroskopische Untersuchung auf Ducreysche Bazillen, dreimalige Inokulation am Oberarm, am Bauch und am Oberschenkel, Impfung an der Innenfläche des rechten kleinen Labium, des Weiteren normaler Harnbefund) konnten einerseits die anfangs gestellte Diagnose nicht bestätigen, andererseits keinen Aufschluß über die Ätiologie des Falles liefern. Den im Eiter nicht konstant, manchmal aber in großen Mengen gefundenen Bazillen ist eine Bedeutung wohl nicht zuzuschreiben, wie dies aus den stets negativen Impfversuchen hervorgeht, und rein mechanisch-chemische irritierende Momente können ebenfalls für das Entstehen der größeren und kleineren Geschwüre nicht verantwortlich gemacht werden, da wir beim energischen Einreiben mit Kupferalaun keine Pustelchen erzeugen konnten.

Klinisch bestand die Affektion, wie die täglich zweimal vorgenommene Untersuchung lehrte, in dem raschen Auftreten von im Niveau der Schleimhaut gelegenen oder doch nur wenig prominierenden, stecknadelkopfgroßen, schon bei der ersten Untersuchung deutlich eitrig getrübten Pustel-



chen, welche teils vollkommen von einander isoliert, teils in kleinen Gruppen nebeneinander oder auch hintereinander standen. Nach dem bald erfolgenden Platzen der Pusteldecken entstanden entweder kleine runde, scharf umschriebene oder durch Konfluenz derselben größere, unregelmäßig begrenzte, ziemlich tief greifende Substanzverluste mit unterminierten Rändern. Charakteristisch war ferner der zyklische Verlauf, das spontane rasche Abheilen mit Hinterlassung sehr zarter Narben und das in kurzer Zeit erfolgende Aufschießen neuer Pustelchen.

Diagnostisch machte der Fall Schwierigkeiten und er dürfte auch nicht als Herpes genitalis recidivans aufgefaßt werden; klinisch mußten wir ihn als Ulcus pseudovenereum bezeichnen."

Vergleichen wir die in der Krankengeschichte ausführlich wiedergegebenen Eigentümlichkeiten des 1904 beobachteten Falles mit den später im Wiedener Krankenhaus (und namentlich mit Fall IV Vec.) studierten Fällen, so fallen sofort ihre gemeinsamen Charaktere auf. Ohne daß ein infektiöser Koitus vorausgegangen wäre, treten am Genitale und daselbst namentlich an der Innenfläche der kleinen Labien zum Teil follikuläre, zum Teil größere, ziemlich tief greifende Ulzera auf, die unterminierte Ränder und eine eitrig belegte Basis besitzen und mit „weichen Geschwüren" derart weitgehende klinische Ähnlichkeit aufweisen, daß selbst von erfahrenen Venerologen die Diagnose „Ulcus venereum" gestellt wird. Der Eiter enthält jedoch keine Ducreysche Bazillen und ist nicht impfbar und die Ulzera heilen auch auf indifferente Therapie nach kurzer Zeit ab, können jedoch unter denselben klinischen Erscheinungen rezidivieren und für die Kranken ein mehrwöchentliches, lästiges Leiden bedeuten.

Den bei diesem Fall oft in großen Mengen gefundenen Bazillen, die, wie aus der in meiner aus dem Jahre 1904 stammenden Arbeit (in diesem Archiv) hervorgeht, vollkommen übereinstimmendes morphologisches und tinktorielles Verhalten mit den Befunden sämtlicher später zur Untersuchung gelangten Fälle dieser eigenartigen Geschwürsform besitzen, hatte ich



seinerzeit keine Bedeutung beigelegt, nachdem es sich um eine erste Beobachtung handelte und der Eiter nicht inokulabel war, ein Kriterium, das, wie wir sehen werden, heute keineswegs in die Wagschale fallen kann, nachdem auch das Geschwürssekret des „Ulcus gangraenosum" (Nosokomialgangrän) nach den Untersuchungen Rónas nicht stets impfbar ist. Wir hatten daher damals die beobachtete Geschwürsform, von klinischen Gesichtspunkten geleitet, schlechtweg als „Ulcus pseudovenereum" im Sinne von Finger, Buschke u. a. bezeichnet, ohne zu ihrer Ätiologie weiter Stellung zu nehmen, während wir heute glauben, auf Grund der späteren Beobachtungen, zu einer bestimmten Deutung dieser das weiche Geschwür nachahmenden Affektion gelangt zu sein.

Wenn wir im folgenden auf Grund des bisher beobachteten Krankenmateriales versuchen, eine zusammenhängende Schilderung der eigenartigen Geschwürsform bezüglich ihres klinischen Aussehens zu geben, so soll zunächst bemerkt werden, daß — wie aus dem Studium der Krankengeschichten hervorgeht — fast jedem Fall gewisse Besonderheiten zukommen, daß aber immerhin auch eine Reihe gemeinsamer Merkmale das klinische Bild auszeichnen. Trotz der nicht großen Zahl der bisher beobachteten Fälle scheint das klinische Bild dieser Geschwürsform unter zwei voneinander abweichenden Formen auftreten zu können. Das eine Mal entstehen die Ulzera akut, „über Nacht", begleitet von Fieber, Schüttelfrost und lebhaften, brennenden Schmerzen am äußeren Genitale (Fälle I und II); im Laufe von 2—3 Tagen vergrößern sich rasch die meist an der Innenfläche der kleinen Labien befindlichen ungleich großen Geschwüre, der Prozeß geht mehr in die Tiefe des Gewebes und die Basis bedeckt sich mit einer anfangs ziemlich fest haftenden pseudodiphtheritischen Membran. In diesem Stadium ist die Berührung der Ulzera äußerst schmerzhaft und es besteht ein eigenartiger, fader, jedoch nicht fauliger Geruch. In den nächsten Tagen beginnt der fest anliegende graugelbliche Schorf sich von der Peripherie aus loszulösen, womit die Abheilung des krankhaften Prozesses einge-



leitet wird; die Temperatur kehrt zur Norm zurück, die Schmerzen verschwinden und in meist 2 Wochen sind die Ulzera, mit Hinterlassung zarter Narben, vollkommen abgeheilt.

In einer anderen Reihe von Fällen ist der Beginn der Krankheit mehr subakut oder schleichend und die Krankheit zieht sich auf einige Wochen hinaus. Unter geringen subjektiven Beschwerden und bei normal bleibender Temperatur treten oberflächliche, seichte oder tiefer greifende Ulzerationen im Vestibulum vaginae, an den kleinen und großen Labien auf. Die Geschwürsränder können unregelmäßig verlaufen und unterminiert sein, die Basis ist mit Eiter bedeckt (Fälle III, IV etc.). Diese Ulzera können völlig abheilen, während sich in ihrer Umgebung neue Geschwüre von ähnlicher klinischer Beschaffenheit ausbilden, wodurch wie im Falle R. Chr. das Leiden einen langwierigen Verlauf annimmt.

Erinnert der erste Typus unserer Geschwürsform an manche Art der Nosokomialgangrän des Genitales, so hat das zuletzt erwähnte Krankheitsbild allergrößte Ähnlichkeit mit dem mancher venerischer Geschwüre und veranlaßte uns auch zunächst diese Diagnose bei zweien unserer Fälle zu stellen. Die mikroskopische Untersuchung konnte jedoch in sämtlichen Beobachtungen den Nachweis einer besonderen Infektionsart erbringen, indem weder bei den erstgenannten Fällen fusiforme Bazillen und grobwellige Spirochaeten, noch Ducreysche Bazillen bei der letzt angeführten Form je gefunden werden konnten, woraus selbstverständlich die Trennung unserer Geschwürsform von den verschiedenen Varianten des Ulcus molle und der Nosokomialgangrän sich als notwendig herausstellte. Allerdings könnte es im ersten Augenblick befremdlich erscheinen, daß zwei in ihrer klinischen Ausbildung und ihrem Verlauf so verschiedenartige Ulzerationen ihre Entstehung einer einheitlichen Genese verdanken sollen und wir werden daher auf dieses Moment später noch ausführlich zurückkommen müssen.

Für das Auftreten der Ulzera konnte in keinem unserer Fälle (und dies sei namentlich für die Zugehörigkeit des im Jahre 1904 auf der Klinik Finger beobachteten Falles betont) anamnestisch eine Gelegenheitsursache nachge-



wiesen werden. In 4 Fällen handelte es sich um junge Mädchen im Alter von 14 bis 17 Jahren, bei denen mangelnde Pflege oder Unreinlichkeit wohl kaum für die Ausbildung der eigenartigen Geschwürsform beschuldigt werden können; ob bei geringem Fluor etwa auftretende kleinste Schleimhautverletzungen oder Erosionen für das Entstehen der Affektion verantwortlich zu machen sind, läßt sich natürlich nicht ausschließen. Ein Koitus war bei 3 Kranken, die virgines intactae waren, auszuschließen, im Fall R. Christine lag der letzte eheliche Koitus 4 Monate zurück, während im Falle II der letzte geschlechtliche Verkehr vor mehr als 2 Monaten stattgefunden hatte. Gegen die Annahme einer Infektion durch den Geschlechtsverkehr ließ sich vielmehr eine Reihe von Momenten anführen. Zunächst, daß wir im Falle R. Christine das Auftreten neuer Ulzera selbst, während des längeren Spitalsaufenthaltes nachzuweisen in der Lage waren; ferner auch die große Seltenheit der Geschwürsform, da wir ihr an dem sehr reichhaltigem venerologischen Material der Großstadt viel häufiger begegnen müßten. Schließlich spricht gegen die Übertragung durch den Koitus die später als wahrscheinlich gefundene Annahme des fakultativ-parasitären Charakters der Bazillen, wovon noch weiter unten ausführlich die Rede sein wird.

Das Allgemeinbefinden war bei der unter dem Bilde gangränöser Ulzera einhergehenden Krankheitsform stets besonders alteriert, so daß die Patientinnen wegen des bestehenden hohen Fiebers (bis 40·1° C) und des meist initialen Schüttelfrostes den Eindruck von Schwerkranken machten; hingegen war bei der das weiche Geschwür nachahmenden Krankheitsform das Allgemeinbefinden gar nicht gestört und die Temperatur stets normal.

Ein wichtiges Symptom stellte die große Schmerzhaftigkeit des entzündlichen Prozesses der ersten Krankheitsform dar, die beim Gehen oder beim Berühren der Labien während der Untersuchung sich bedeutend steigerte, während bei den dem Ulcus venereum nicht unähnlichen Geschwürsformen die Schmerzhaftigkeit zwar geringer war, immerhin aber den Kranken sehr lästig fiel.



Ein allen Fällen gemeinsames wichtiges Kennzeichen ist der rein örtliche Charakter des Geschwürsprozesses, da wir kein einziges Mal das Auftreten einer Lymphangoitis oder einer Drüsenschwellung in inguine oder irgendwelcher sonstiger Folgeerscheinungen feststellen konnten.

Der Krankheitsverlauf zeigt bei 3 Fällen (I, II und III) keine Besonderheiten, bei Fall Wec. verdient die Tatsache festgehalten zu werden, daß, soweit anamnestische Daten überhaupt Berücksichtigung verdienen, die eigenartige Geschwürsform bereits vor Jahresfrist einmal aufgetreten war, also die Möglichkeit einer Rezidivfähigkeit bot und daß bei dem ersten im Jahre 1904 beschriebenen Fall das Leiden einen recht hartnäckigen und langwierigen Verlauf zeigte.

In differentialdiagnostischer Beziehung ist die Trennung unserer Geschwürsform von den klinisch so mannigfachen Erscheinungen der Syphilis am weiblichen Genitale und des weiteren von den herpetischen und aphtösen Erosionen und oberflächlichen Ulzerationen außerordentlich leicht vorzunehmen. Das seltene gonorrhoische Geschwür der Vulva (Thalmann) ist durch das unaufhaltsame serpiginöse Fortschreiten im subkutanen Bindegewebe mit Unterminierung der Haut und Zerstörung derselben ausgezeichnet und bietet durch diese klinischen Eigenschaften keine differentialdiagnostische Schwierigkeiten. Die bei Diabetes vorkommenden, der aphtösen Vulvitis oft ähnlich sehenden Veränderungen am weiblichen Genitale haben einen chronischen Verlauf und bedingen in der Regel keine Störung des Allgemeinbefindens. Die diphtheritische Vulvovaginitis unterscheidet sich von unserer Affektion durch den penetranten Geruch und durch die pralle Infiltration des Gewebes in der Umgebung der diphtheritisch belegten Partien, nach deren Abstoßung leicht blutende, in die Tiefe reichende Geschwüre auftreten, des Weiteren auch durch die fast nie fehlende Anschwellung der Drüsen. Die bei Typhus abdominalis fast nur in ganz schweren Fällen hie und da zu beobachtenden Dekubitalgeschwüre oder Gangrän an den großen und kleinen Labien und am Introitus vaginae werden ebenso wie die tuberkulösen Geschwüre am Genitale unschwer auszu-



schließen sein. Schwierigkeiten in der klinischen Beurteilung des Krankheitsprozesses können sich daher bloß bei der Differentialdiagnose zwischen der hier beschriebenen Affektion einerseits und dem Ulcus venereum und den gangränösen Geschwüren am Genitale („Nosokomialgangrän") andererseits ergeben. Obwohl bereits an mehreren Stellen dieser Arbeit auf die Möglichkeit dieser Verwechslung hingewiesen wurde, seien hier nochmals die wichtigsten klinischen Unterscheidungsmerkmale hervorgehoben. Den „gangränösen" Geschwüren gegenüber ist unsere Affektion durch den benigneren und raschen Verlauf, durch das Fehlen der rapiden Gewebseinschmelzung, des trockenen, oft lederartigen, schwarzen Schorfes und durch den Mangel des putriden Fötors ausgezeichnet. Vom Ulcus venereum kann es auch bei genauer klinischer Untersuchung nicht immer mit Sicherheit auseinander gehalten werden, doch fehlt hier meist der wurmstichige Grund und die Ulzera zeigen, selbst ohne therapeutisches Eingreifen, spontane und verhältnismäßig rasche Heilungstendenz.

Mit Sicherheit ist die Diagnose durch Anfertigen eines Ausstrichpräparates zu stellen, indem das Vorkommen zahlreicher, vollkommen gerade gestreckter, an den Enden meist rechteckig abgestutzter, grampositiver Stäbchen, teils einzeln, teils in Ketten oder in kürzeren und längeren Fäden, beim Fehlen eines jeden anderen bakteriologischen Befundes, sämtliche differentialdiagnostisch in Betracht zu ziehenden Affektionen ausschließen läßt. Von den fusiformen Bazillen sind die beschriebenen Stäbchen leicht zu unterscheiden, nachdem erstere eine oft starke Krümmung des Bakterienleibes und verjüngte Enden aufweisen und häufig in Diploformen, die anscheinend in Teilung begriffene Formen darstellen, aufzutreten pflegen. Die Ducreyschen Bazillen sind viel schlanker, zarter und kürzer und durch ihr gramnegatives Verhalten charakterisiert.

Die bei einigen unserer Fälle zu wiederholten Malen vorgenommenen Züchtungsversuche der Bazillen haben zu nicht einwandfreien Resultaten geführt. Bloß bei dem 1904 beobachteten Fall erhielten wir in Reinkultur ein aerob wachsendes, grampositives Stäbchen mit abgerundeten Enden, das sich



von dem im Eiter nachgewiesenen plumperen Bazillus durch seine geringeren Durchmesser unterschied, so daß ich die Reinkultivierung für mißlungen erachten möchte. Allerdings wurden Nährböden, wie sie zur Züchtung von fusiformen Bazillen und Spirochaeten in Anwendung gebracht wurden (Müller und Scherber, Mühlens etc.), bei meinen Untersuchungen nicht benützt und ist vielleicht darin die Ursache der mißglückten Züchtung zu suchen.

Um über die Bedeutung der gefundenen Bazillen für die Genese der eigenartigen Geschwürsform und über die daraus sich ergebende Möglichkeit ihrer schärferen Präzisierung und vor allem ihrer Abgrenzung von bereits bekannten geschwürigen Prozessen des weiblichen Genitales Aufschlüsse zu gewinnen, haben wir bei Fall IV zu wiederholten Malen Autoinokulationen mit dem Geschwürseiter ausgeführt. Reichlich bazillenhaltiges Sekret wurde auf skarifizierte Hautstellen am Oberschenkel oder in durch schräges Einstechen des Skalpells erzeugte kleine Hauttaschen eingebracht. Die Ergebnisse waren vollkommen negativ, ähnlich wie die bereits 1904 (beim Fall R. Christine) vorgenommenen Impfungen, so daß wir mit Sicherheit den Geschwürseiter für nicht autoinokulabel bezeichnen müssen. Ob er auf andere Personen geimpft werden kann, konnte nicht entschieden werden, da wir derartige Versuche aus begreiflichen Gründen unterlassen haben.

Die negativen Impfergebnisse sprechen keineswegs gegen die ätiologische Bedeutung des mikroskopischen Befundes, da offenbar für das Haften der Bazillen und für das Auslösen pathologischer Gewebsreaktionen noch andere, uns völlig unbekannte Faktoren eine Rolle spielen dürften; so wäre vor allem in Betracht zu ziehen, daß möglicherweise bloß die Schleimhaut der Vulva und die nächst angrenzenden Hautbezirke besonders günstige Bedingungen für die Ansiedlung und Vermehrung der Bazillen bieten.

Zu ähnlichen Resultaten gelangten auch Müller und Scherber bei ihren Untersuchungen über die Impfbarkeit des Sekretes der Balanitis erosiva (auf die Haut) und Róna berichtet in seiner ersten Arbeit über mehrere mißlungene Übertragungsversuche des Virus gangränöser Genitalgeschwüre. Die Impfung



nahm Róna teils mit von der Oberfläche, teils mit von der Tiefe herrührendem nekrotischen Gewebe, teils mit Material von der Grenze des kranken Gewebes vor. Selbst bei der Impfung auf die Glans und auf die innere Fläche des Präputium verlief der Versuch ergebnislos. Bemerkenswert ist die Angabe Rónas, daß auch nach Quetschung der Impfstelle bis zum Bluterguß die Impfresultate sich gleich negativ gestalteten.

In seiner zweiten Arbeit über „Nosokomialgangrän" konnte Róna feststellen, daß die Skarifikations-Impfung auf der gesunden Haut fast reaktionslos verlief, während die im entzündeten ödematösen Gewebe gesetzte Impfung in 2 Fällen zur Haftung des Virus und zur Ausbildung von der Gangrän völlig ähnlichen Krankheitsherden führte.

Aus den Untersuchungen von Róna und Müller und Scherber geht jedenfalls hervor, daß die Infektion zweifellos an bestimmte Bedingungen geknüpft ist und ebensowenig wie man berechtigt wäre, aus den negativen Impfversuchen der genannten Autoren Zweifel an die pathogene Bedeutung der fusiformen Bazillen und Spirochaeten für die Entstehung der Balanitis gangraenosa und des Ulcus gangraenosum penis (Nosocomialgangrän — Matzenauer, Róna) zu hegen, ebensowenig können unsere negativen Übertragungsversuche für die Deutung des konstant wiederkehrenden mikroskopischen Befundes irgendwie in die Wagschale fallen.

Obwohl wir das Hauptgewicht auf die Konstanz, auf das ausschließliche Vorkommen und auf die Reichhaltigkeit der Bazillen im Geschwürssekret gelegt haben, haben wir auch versucht durch den histologischen Nachweis der Stäbchen ihre Beziehungen zum Gewebe festzustellen, da hierdurch die Möglichkeit einer zufälligen Verunreinigung wohl mit Sicherheit auszuschließen war. Es gelangte exzidiertes Material von 3 Fällen zur histologischen Untersuchung. Als Fixationsmittel diente Alkohol oder Zenkersche Flüssigkeit, die Einbettung erfolgte in Paraffin, die Färbung mit Hämalaun-Eosin, nach van Gieson, mit polychromem Methylenblau etc. Zur Darstellung der Bazillen im Schnitt erwies sich letztere Färbung als auch die Pappenheimsche Färbung mit Methylgrün-Pyronin von besonderem Vorteil.



Im ersten Fall (E. V.) wurde ein miliares, nicht pseudomembranös belegtes Ulkus der histologischen Untersuchung zugeführt und ergab folgenden Befund:

In der Umgebung des Geschwüres ist das Epithel etwas verbreitert, am Geschwürsrand fällt das Epithel langsam gegen die Geschwürsbasis ab, ist leicht ödematös durchtränkt und zeigt mäßig reichliche Einwanderung polynukleärer Leukozyten. Auch das subepitheliale Gewebe ist selbst in größerer Entfernung von der Geschwürsbasis ödematös mit stark erweiterten, mit Blut gefüllten Gefäßen versehen und enthält ein gegen die Tiefe etwas zunehmendes entzündliches Infiltrat, das aus zerstreut angeordneten ein- und hauptsächlich mehrkernigen Leukozyten und vermehrten fixen Bindegewebszellen sich zusammensetzt und hie und da einzelne Mastzellen aufweist, während Plasmazellen vollkommen fehlen.

Der Geschwürsgrund liegt deutlich tiefer als die ansteigenden Ränder und zeigt ein dichtes, in die Tiefe reichendes Infiltrat, das aus zum Teil wohl erhaltenen, gut färbbaren mehrkernigen Leukozyten, zum Teil jedoch den Kernfarbstoff nur schlecht annehmenden Zellen besteht und Plasmazellen vollkommen vermissen läßt. In Bakterienschnitten sind hie und da an der Oberfläche der Geschwürsbasis spärliche Kokken zu finden. Im entzündlichen Infiltrat lassen sich zahlreiche, extrazellulär gelegene, plumpe Bazillen nachweisen, die einzeln oder in kleinen Gruppen oder in sehr kurzen, aus 2 bis 3 Individuen zusammengesetzten Ketten angeordnet sind. Die Stäbchen sind gerade gestreckt und besitzen stumpfe, meist deutlich unter rechtem Winkel abgestutzte Enden. Sie sind in einer Schicht enthalten, die aus etwa 20 Leukozytenreihen besteht. In der Tiefe des Geschwüres wird entsprechend dem oberflächlichen Sitz der Affektion das Infiltrat immer geringer und zeigt stärkeres Ödem, Erweiterung der Blutgefäße und perivaskuläre Zellherde, während Bazillen daselbst sich nicht auffinden lassen. Erwähnt sei, daß fusiforme Bazillen, beziehungsweise Vibrioformen oder grobwellige Spirochaeten nicht nachgewiesen werden konnten und ferner, daß nirgends nekrotische Gewebszonen oder Blutungen ins Gewebe, wie sie beim Ulcus gangraenosum angetroffen werden, auffindbar waren.

Im zweiten Fall (M.) wurde ein längliches Randstück eines eitrig belegten Geschwüres exzidiert. Auch hier findet man Verbreiterung des Epithels in der Umgebung des Geschwüres, am Geschwürsrand hört das Epithel plötzlich auf. Stärkeres Ödem, Gefäßerweiterung und zahlreiche zerstreut angeordnete mono- und polynukleäre Leukozyten sind auf weite Strecken des subepithelialen Gewebes nachweisbar. Der Geschwürsgrund wird durch ein schmales, aber sehr dicht gefügtes, entzündliches Infiltrat repräsentiert, das sich durchwegs aus polynukleären Leukozyten zusammensetzt. Unterhalb dieser Schicht drängt das bestehende stärkere Ödem die Bindegewebsbalken auseinander und läßt stellenweise größere und kleinere im Durchschnitt als Maschen sich darbietende Räume entstehen mit zahlreichen eingelagerten mono- und polynukleären Leuko-



zyten. Nur in der oberen Exsudatschicht wurden Bazillen in geringer Zahl, extrazellulär gelegen und meist zu kleinen Gruppen vereinigt, gefunden; sie zeigen vollkommene Übereinstimmung mit der beim ersten Fall gegebenen Beschreibung.

Auch hier vermissen wir Zeichen von Nekrosenbildung, Gefäßthrombosierungen oder Blutungen ins Gewebe.

Die Untersuchung des dritten Falles (Wec.) betraf ein in toto exzidiertes kleineres Ulkus, das zum Teil bereits in Abheilung begriffen war. Die Epithelränder hören plötzlich auf, die Geschwürsbasis ist jedoch nicht eben, wie bei den vorangehenden zwei Fällen, sondern zerklüftet. Bei stärkerer Vergrößerung findet man die vorspringenden Zapfen und die dann folgende Geschwürsbasis aus einem sehr dichten entzündlichem Infiltrat zusammengesetzt, das in die Tiefe reichend die Bindegewebsbalken auseinander drängt und zahlreiche stark erweiterte Blutgefäße umhüllt. An einzelnen Stellen findet man ferner Haufen spindeliger, in die Länge gezogener, dicht nebeneinander gelegener, den Kernfarbstoff intensiv aufnehmender Degenerationsprodukte, ähnlich den bei Lupus erythematodes und anderen akuten und chronischen Hautentzündungen nachweisbaren Veränderungen, auf die namentlich von Jadassohn (Mraceks Handbuch der Hautkrankheiten) besonders hingewiesen wurde.

Bazillen konnten im Schnitt nicht nachgewiesen werden, obwohl sie in Ausstrichpräparaten zu wiederholten Malen reichlich gefunden wurden.

Fassen wir die histologischen Merkmale unserer Geschwürsform zusammen, so läßt sich kurz folgendes aussagen: sie zeigt stets einen akut entzündlichen Charakter mit Bildung eines an der Oberfläche gelegenen, hauptsächlich aus polynukleären Leukozyten zusammengesetzten Infiltrates, während in den tieferen Gewebsschichten vorwiegend stärkeres Ödem mit Vermehrung der fixen Bindegewebszellen und Einlagerung von zerstreut gelegenen mono- und polynukleären Leukozyten zu konstatieren ist. Entsprechend dem akut entzündlichen Charakter der Affektion zeigen die Gefäße starke Erweiterung und Blutfüllung. Als wichtige, wenn auch negative Merkmale sind anzuführen: Fehlen der Plasmazellen, die beim Ulcus molle immer angetroffen werden, sowie das Fehlen von Koagulationsnekrose, von Gewebshämorrhagien und Blutgefäßthrombosierungen, die beim Ulcus gangraenosum nie vermißt werden. Als wichtiges positives Kennzeichen muß der in 2 Fällen gelungene Nachweis der plumpen Bazillen im Schnitt gelten.



wodurch ihre ätiologische Beziehung für die Genese der Ulzera eine bedeutende Stütze erfährt.

Ob die in unseren Fällen in großer Zahl gefundenen, einzeln, in Ketten oder in längeren Fäden angeordneten Stäbchen eine bisher unbekannte Art darstellen, ist auf Grund der bisherigen Untersuchungen nicht zu entscheiden, zumal wir über keine Kultur verfügen. Läßt sich zwar einerseits die Annahme nicht ganz von der Hand weisen, daß es sich vielleicht um eine ausschließlich für das Genitale pathogene Bakterienart handelt, so muß andererseits auch an die Möglichkeit gedacht werden, daß unser Befund Beziehungen zu bereits beschriebenen Arten besitzt, die durch die Erzeugung gangränöser Prozesse ausgezeichnet sind. Es wäre hier vor allem an die Befunde von Veszprémi zu erinnern, der ähnliche gramfeste, zu langen Fäden auswachsende Bakterien in einem Fall von Lungenabszeß und nachher in zahlreichen Tierversuchen in Symbiose mit fusiformen Bazillen und Spirochaeten nachgewiesen hat. Veszprémi ist geneigt, gerade der Anwesenheit der Fadenbakterien, die er zu Cladothrix-Arten rechnet und mit dem Namen „Cladothrix putridogenes" belegt, den putriden Gewebszerfall und die stinkende Zersetzung des geronnenen Eiweißes bei Exsudation zuzuschreiben; er hält ferner die Möglichkeit für nicht ausgeschlossen, daß die Fadenbakterien auch allein einen pathologischen Prozeß hervorrufen können. Alle diese hier bloß angeschnittenen Fragen werden nur auf dem Wege der Reinzüchtung des Bazillus ihre Lösung finden können.

War es daher nicht möglich bisher zu einer exakten bakteriologischen Bestimmung des Bazillus zu gelangen, so haben doch eine Reihe weiterer mikroskopischer Untersuchungen zu Ergebnissen geführt, die unsere Anschauung sowohl über die Rolle der Bazillen, als auch über die Entstehungsart des Geschwürsprozesses am Genitale wesentlich beeinflußten. Eine Reihe von Kontrolluntersuchungen, die über die Fundorte der Stäbchen Aufschlüsse verschaffen sollten, haben nämlich folgendes ergeben: die Stäbchen wurden kein einziges Mal in nekrotischen Sklerosen, nässenden, diphtheritisch belegten Papeln des Genitales, bei Balanitis purulenta oder erosiva circinnata oder ulcerosa etc. gefunden, wohl aber gelang es mir

zu wiederholten Malen in gonokokkenfreier weiblicher Urethritis (meist bei Prostituierten) und ferner je einma. in diphtheroiden Papeln der Gaumenbögen und Tonsillen und im Fall III in sämtlichen Nischen der entzündeten Vulva Bazillen in größerer oder geringerer Zahl zu finden, die durch ihr morphologisches und tinktorielles Verhalten von den in unseren Fällen nachgewiesenen, absolut nicht unterschieden werden konnten. Wenn auch hiemit die Identität all dieser Bazillen nicht als vollkommen erwiesen bezeichnet werden darf, so möchte ich doch glauben, auf Grund der bisherigen Untersuchungen, die Annahme des obligaten Parasitismus unseres Bazillus ablehnen zu müssen. Gerade die im Falle III erhobenen Befunde schienen dafür zu sprechen, daß der Bazillus auch als relativ harmloser Saprophyt auf den weiblichen Schleimhäuten (Vulva, vielleicht auch Urethra) gedeihen kann und daß er erst unter dem Einflusse uns unbekannter Faktoren pathogene Eigenschaften erlangt (Mutation). Je nachdem er bloß in die oberflächlichen Gewebsschichten eindringt oder in die Tiefe der Schleimhaut hineinwuchert, entstehen oberflächliche Erosionen oder Ulzerationen vom klinischen Aussehen des weichen Geschwüres oder unter Fieber, Schüttelfrost und Störung des Allgemeinbefindens sich ausbildende, an Gangrän erinnernde Substanzverluste.

Diese Deutung findet Stützen in einer ganzen Reihe klinischer Beobachtungen. Sie steht zunächst in vollkommener Übereinstimmung mit der Tatsache, daß der eigenartige Ulzerationsprozeß nicht im Anschluß an einen Geschlechtsverkehr und ohne nachweisbare Gelegenheitsursache selbst bei jüngeren Mädchen und Virgines intactae aufzutreten pflegt. Bemerkenswert ist, daß auch Róna berichtet, in 3 Fällen bei Virgines intactae das Auftreten gangränöser Geschwüre beobachtet zu haben, wobei jedoch der mikroskopische Befund des Geschwürssekretes vollkommen negativ war. Man wird daher nicht fehlgehen in der Annahme, daß selbst ohne unmittelbare Übertragung von Mensch auf Mensch durch den Koitus derartige gangränöse, mit schwerer Beeinträchtigung des Allgemeinbefindens einhergehende Ulzerationen am weiblichen Genitale sich ausbilden können, während bei obligat parasitären Mikroben



der wahrscheinlichste Infektionsmodus stets durch die direkte Übertragung repräsentiert wird (z. B. Syphilis, Gonorrhoe, Ulcus venereum).

Des weiteren bestehen sehr weitgehende Analogien in der Genese des hier beschriebenen Prozesses und des Ulcus gangraenosum. Die Ätiologie der Balanitis erosiva circinnata wird von Müller und Scherber mit der des Ulcus gangraenosum identifiziert, eine Anschauung, der ich auf Grund der Untersuchung zahlreicher Fälle in den letzten Jahren beipflichten möchte. Aus uns unbekannten Gründen erlangen die bei der Balanitis erosiva bloß eine verhältnismäßig harmlose Rolle spielenden fusiformen Bazillen und Spirochaeten hochpathogene Eigenschaften und führen zu tiefgreifenden ausgedehnten Gewebszerstörungen oder selbst zu Verstümmelungen des Genitales. Es scheint mir sowohl in diesem zum Vergleich herangezogenen Krankheitsbild, als auch in der in vorliegender Arbeit beschriebenen Krankheitsform die Möglichkeit einer Autoinfektion, beziehungsweise einer sehr bedeutsamen Mutation der Parasiten eine Rolle zu spielen und jedenfalls eine weitere genaue Beachtung im Studium dieser Krankheiten zu beanspruchen. Als gemeinschaftliches, wenn auch negatives Merkmal all dieser Affektionen sei hier nochmals die Unmöglichkeit, mit dem Eiter Autoinokulationen zu erzielen, angeführt.

Die Prognose muß stets als sehr günstig bezeichnet werden. Der gutartige Charakter der Affektion äußert sich auch in der bloß kürzere Zeit in Anspruch nehmenden Heilungsdauer und in dem Fehlen jeglicher die Heilung komplizierender Momente, wie Lymphangoitis, Drüsenschwellung, Gefäßarrosionen oder Verstümmelungen des Genitales. Folgeerscheinungen wurden in unseren Fällen vermißt, so daß mit dem Abheilen der Ulzera der Krankheitsprozeß vollkommen erloschen ist. Die Möglichkeit einer Rezidivefähigkeit, wie eine solche bei Fall Wec. vorzuliegen schien, kann allerdings nicht ganz ausgeschlossen werden, jedoch erleidet dadurch die günstige Prognose dieser rein örtlichen Affektion keinen Abbruch.

In therapeutischer Hinsicht sei hervorgehoben, daß, wenn auch eine gewisse spontane Heilungstendenz unverkennbar war, wir doch von der Anwendung von Antisepticis — als solche haben wir hauptsächlich Hydrogenium hyperoxydatum und Jodoform benützt — eine sehr günstige und rasch einsetzende Beeinflussung der Ulzera und namentlich der gangränösen Formen wiederholt feststellen konnten. Schon am nächsten Tag begannen die früher fest haftenden Schorfe sich von den periphersten Anteilen der Geschwüre loszulösen, die starke Schmerzhaftigkeit beim Berühren der Ulzera schwand und es traten rein granulierende Wundflächen auf, die sich rasch mit Epithel bedeckten.

Was die Bedeutung dieser Geschwürsform betrifft, so ist sie zunächst klinischer Art, da sie uns Krankheitsprozesse zeigt, die das weiche Geschwür oder manche Formen des Ulcus gangraenosum nachahmen, ohne jedoch mit diesen Affektionen ätiologisch und pathogenetisch irgendwie identifiziert werden zu dürfen. Interesse beansprucht ferner auch die theoretische Betrachtung der beschriebenen Affektion, da es sich dabei einerseits um einen bisher noch nicht in genitalen Geschwüren beschriebenem bakteriologischen Befund handelt, andererseits, auf Grund zahlreicher Beobachtungen und Überlegungen, die Möglichkeit einer Autoinfektion sehr wahrscheinlich gemacht wird. Nicht zuletzt erlangt diese meist bei Kindern und jüngeren Mädchen oder Virgines intactae auftretende seltene Geschwürsform auch praktische Bedeutung in forensischer Hinsicht, da sie, trotz ihrer infektiösen Natur und ihrer sehr weitgehenden Ähnlichkeit mit dem weichen Geschwür keine Geschlechtskrankheit, das heißt keine durch den Geschlechtsverkehr herbeigeführte infektiöse Erkrankung darstellt.

Der hier beschriebene Krankheitsprozeß dürfte zweifellos auch früheren Beobachtern nicht entgangen sein, wenn es mir auch bei der Durchsicht der Literatur nicht gelungen ist, sichere Anhaltspunkte dafür zu gewinnen.

Möglicherweise wurden viele dieser Fälle in der vorbakteriologischen Ära mit dem weichen Geschwür zusammengeworfen oder ihnen jedenfalls keine besondere Aufmerksam-



keit geschenkt. Bloß einzelne Autoren scheinen ähnliche Krankheitsbilder gesehen zu haben, wenn sie auch über das Vorkommen des in dieser Arbeit genau präzisierten mikroskopischen Befundes keine Angaben machen, wodurch die Identifizierung der Krankheitsprozesse selbstverständlich sehr erschwert wird. In seiner Arbeit „Insonte oberflächliche (Ano-) Genitalgeschwüre bei Frauen" berichtet Welander über 20 Fälle, die er in verhältnismäßig kurzer Zeit beobachtet hat und die sich durch folgende Merkmale auszeichneten: ohne bekannte Ursache traten am äußeren Genitale oder in der Analgegend multiple Geschwüre auf, deren Umgebung keine Zeichen der Entzündung aufwies. Die Ulzera waren rund oder oval, oberflächlich, aber mit deutlich ausgeprägtem Substanzverlust, die Basis graugelblich, die Sekretion spärlich, schleimig-eitrig: die Geschwürsränder sehr scharf konturiert. Die Drüsen waren nur ausnahmsweise angeschwollen. Nur in einem Fall fand Welander eine Andeutung oberflächlichen, brandigen Zerfalls, die jedoch bald schwand. Der Allgemeinzustand war in der Regel gar nicht gestört, nur bei zahlreichen und großen Geschwüren klagten die Kranken über Schmerzen und Beschwerden beim Gehen, Urinieren etc. Welander ist es nicht gelungen, die Ursache der von ihm studierten Geschwüre festzustellen, doch meint er, daß sie bakterieller Natur sind. In Ausstrichpräparaten fand er verschiedene Bakterien und Kokken, in Kulturen wuchsen öfters Staphylokokken und im Schnitt konnten keine Mikroben nachgewiesen werden. Fast in jedem Krankheitsfall hatte Welander Autoinokulationen vorgenommen, stets mit negativem Resultat. Bemerkenswert ist die Angabe dieses Autors, daß er diese eigenartige Affektion nie mit Sicherheit bei Männern festzustellen in der Lage war und daß unter seinen Fällen sich bloß 2 verheiratete Frauen befinden, während die anderen Fälle Virgines (darunter 5 nicht sichere) betrafen. Alle Patientinnen wurden wegen Verdacht einer venerischen Erkrankung dem Krankenhause eingeliefert und Welander kam mehrere Male in die Lage, den aufgetretenen Verdacht einer genitalen Infektion bei seinen jungen Kranken zu beheben. Er weist daher auch mit Recht auf die große soziale Bedeutung, die dieser Er-

krankung zukomme, hin. In therapeutischer Hinsicht sei hervorgehoben, daß die Behandlung bloß in Waschen mit schwachen Antisepticis und Reinlichkeit bestand.

Eine weitere Literaturangabe über „Ulcera non venerea der Frauen" findet sich im Dermatologischen Zentralblatt, in einem Referat einer Arbeit von Tschapin, die möglicherweise zu unserer Krankheitsform Beziehungen besitzen dürfte. Das hier wörtlich wiedergegebene Referat (der russische Originaltext war mir schwer zugänglich) lautet:

„Verfasser beobachtete auf der Abteilung für Ulcus molle und Gonorrhoe im Kalinkinkrankenhause (Petersburg) Geschwüre bei einigen Frauen, die früher fälschlich als Ulcera mollia gedeutet wurden. Verfasser sah 9 Fälle von Ulzera bei 8 Virgines intactae und bei einer verheirateten Frau. Bei allen Kranken bestand Fieber, Mattigkeit, Kopfschmerz. Die Ulzera entwickelten sich erst am 6. bis 10. Tage nach Beginn der Krankheit. Die Lokalisation der Ulzera war symmetrisch teils auf den großen, teils auf den kleinen Labien und in den Leistenbeugen. Die Entfieberung erfolgte lytisch nach 5 bis 9 Tagen. Die Ulzera waren oft flach, in den Leistenbeugen aber tief und groß, wahrscheinlich entstanden infolge von Hautgangrän und mit grauem, schmierigem Belag bedeckt. Die Ränder waren scharf, nicht unterminiert. Ducreysche Bazillen wurden in keinem Fall gefunden, wohl aber andere Stäbchenbakterien, deren Verhältnis zu diesen Ulzera noch nicht entschieden werden kann. Die Inokulation mit dem Virus blieb bei derselben Kranken erfolglos. Adenitiden, Autoinokulationen wurden nicht beobachtet. Die Geschwüre heilten bei jeder indifferenten Behandlung. Verfasser möchte die Aufmerksamkeit der Ärzte auf das Vorkommen von eigentümlichen Ulzera bei Frauen lenken, die mit Ulcera venerea nicht verwechselt werden sollten."

In einer kurzen Zusammenstellung verschiedener Vulvitisformen erwähnt auch O. Sachs eine dem Ulcus venereum ähnliche Affektion.

Am unteren Rande der großen Labien rechts und links sehen wir ein scharf umschriebenes Geschwür mit eitrigem Grund, unterminiertem zackigen Rand. Auf der Innenfläche beider kleinen Labien je zwei größere Ulzera mit eitrig belegtem, nekrotischem Grund, unterminiertem



zackigen Rand. Die innere Fläche beider kleinen Labien ist gleichmäßig gerötet und auf dieser geröteten Basis, insbesondere in der Nachbarschaft der oben beschriebenen Geschwüre findet sich eine Reihe stecknadelkopfgroßer, entzündlicher Knötchen, die teilweise an der Oberfläche zerfallen und eine Perforationsöffnung zeigen. Auf Dermatolbehandlung rasche Heilung. Keine Drüsenschwellung. Klinisch war die Diagnose eines Ulcus venereum auszuschließen.

Versuchen wir die von den angeführten Autoren gemachten Beobachtungen mit unseren Fällen zu vergleichen, so lassen sich zweifellos eine Reihe gemeinsamer, sehr charakteristischer klinischer Eigentümlichkeiten nachweisen. Vor allem verdient es hervorgehoben zu werden, daß diese Krankheitsform ausschließlich Frauen befällt und hier wiederum in der Regel Kinder und Virgines intactae und nur in viel geringerer Zahl bereits deflorierte Mädchen oder verheiratete Frauen. In keinem der von Welander, Tschapin und uns beobachteten Krankheitsfälle war ein Zusammenhang mit einem vorausgegangenen geschlechtlichen Verkehr nachweisbar und auch sonstige Gelegenheitsursachen ließen sich nicht eruieren. Die Ulzera traten in Tschapins Fällen und bei einigen unserer Kranken unter hohem Fieber und Störung des Allgemeinbefindens auf, während Welander derartige Symptome regelmäßig vermißte. Der Sitz der Geschwüre war ausschließlich das äußere Genitale, die Analgegend (Welander) und die Leistengegend (Tschapin). Klinisch sahen die Substanzverluste dem weichen Geschwür oder der Hautgangrän zum Verwechseln ähnlich und die Kranken gelangten daher oft unter dem Verdacht eines Stuprums auf die Abteilungen für geschlechtskranke Frauen. Drüsenschwellungen oder Folgeerscheinungen (Exantheme etc.) traten nicht auf und auf meist indifferente oder doch nur wenig eingreifende örtliche Behandlung heilten die Substanzverluste rasch ab. Impfungen mit dem Geschwürseiter hatten kein einziges Mal zu positiven Resultaten geführt.

Dürfte aus diesen Ausführungen wohl auf das Vorliegen einander sehr ähnlicher Krankheitsprozesse in allen angeführten Beobachtungen geschlossen werden können, so bietet die wissenschaftliche Identifizierung dieser Geschwürsformen, wegen der nicht einheitlichen mikroskopischen Befunde, die von Welan-





Lipschütz: Ulcus vulvae acutum.



Erklärung der Abbildungen auf Taf. IX—XI.

Taf. IX. Fall IV (Wec.). Mehrere Ulzera an der Innenfläche des linken kleinen Labium, am unteren Ende und im oberen Anteil des rechten großen Labium.

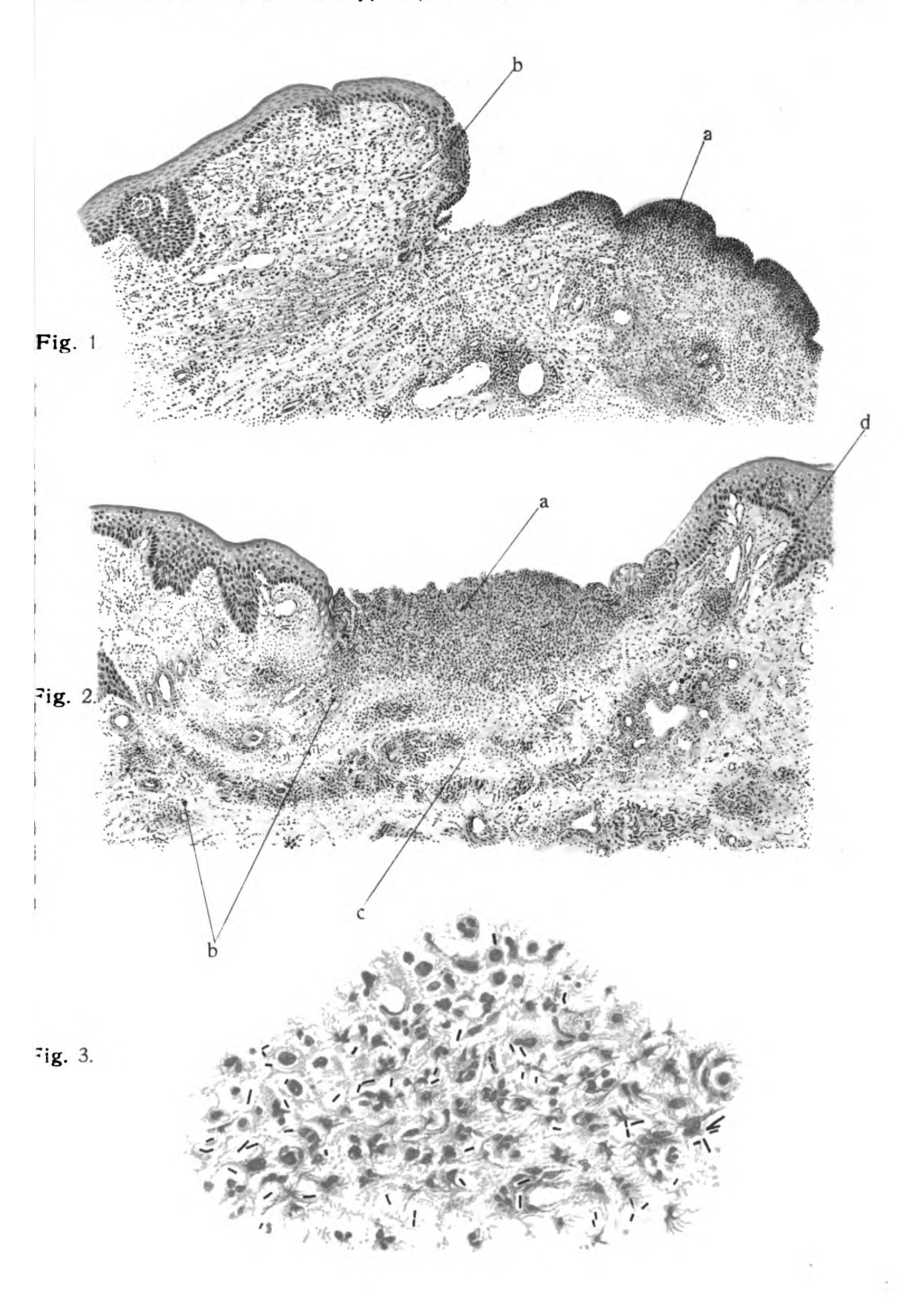
Taf. X. Ausstrichpräparate des Geschwürseiters der Fälle I, II und IV. Fig. 1 kombinierte Giemsa-Pappenheim-Färbung. Fig. 2 und 3 Färbung mit Löfflers Methylenblau. Man beachte die gerade gestreckte Form der meisten Stäbchen und die rechteckig abgestutzten Enden. In Fig. 3 eine bogenförmige „Fadenform". Leitzsches Mikroskop. $^1/_{12}$ homogene Immersion, Kompensationsokular 4.

Taf. XI. Fig. 1. Randpartie des Geschwüres Fall III. Fixation in Zenker, Hämatoxylin-Eosin. Leitzsches Mikroskop, Obj. 3, Okular 4. Bei *a*) dichtgefügtes Exsudat der Geschwürsfläche, bei *b*) steil abfallender Rand.

Fig. 2. Schnitt durch ein miliares Ulzus. Fall I. Alkoholfixation, Färbung mit polychromem Methylenblau. Leitzsches Mikroskop, Obj. 3, Okular 4. Bei *a*) Geschwürsbasis, *b*) spärliche Mastzellen, *c*) Ödem der tiefen Anteile des Gewebes, *d*) akanthotisches Rete in der Umgebung des Geschwüres.

Fig. 3. Stelle *a*) der vorangehenden Figur bei starker Vergrößerung ($^1/_{12}$ homogene Immersion, Okular 4). Zahlreiche Bazillen, die kleiner als in den Ausstrichpräparaten erscheinen, im übrigen dieselben typischen Merkmale (gerade gestreckte Form und Fehlen verjüngter Enden) aufweisen.





Lipschütz: Ulcus vulvae acutum.

Lith. Kunstanstalt Friedrich Sperl, Wien

Aus der k. k. deutschen dermatologischen Klinik (Prof. K. Kreibich) in Prag.

Über einen Fall von Papillomata accuminata der Lippenschleimhaut.

Von

Dr. **Rich. Wagner**,
Sekundärarzt.

(Hiezu Taf. XII.)

In den folgenden Zeilen soll ein Fall beschrieben werden, der an sich zwar kein Novum darstellt, jedoch in so mächtiger Ausbildung und klarer Ätiologie wohl nicht beobachtet wurde.

Es handelt sich um einen 66jährigen Patienten, der nach seiner Angabe nie krank gewesen war und auch bei seiner Aufnahme, außer der zu schildernden Affektion, keine Krankheitssymptome darbot.

Für Lues oder Tuberkulose finden sich weder anamnestische noch somatische Anhaltspunkte. Wassermann negativ.

Seit 20 Jahren wird Patient von einer Affektion der Lippenschleimhaut gepeinigt, die trotz wiederholter Behandlung (Tuschieren mit Lapis) stets rezidivierte. Durch die Mißerfolge entmutigt, nahm Pat. in den letzten 6 Jahren keine ärztliche Hilfe in Anspruch.

Bei seiner Aufnahme zur Klinik zeigte er folgende Erscheinungen:

Das Lippenrot ist an der Hautseite zum größten Teil eingenommen von einer Affektion, welche sich in geringerem Grade auch auf die Schleimheit hinüberzieht. Es handelt sich hiebei teils um diffuse, teils um herdförmige Veränderungen. Letztere imponieren im rechten Mundwinkel und im ganzen rechten Anteil des Lippenrotes als eine Tumormasse, die sich aus 3 Knoten zusammensetzt. Von diesen 3 Knoten ist der oberste gut bohnengroß, der unterste von der Größe einer Haselnuß, der mittlere steht zwischen beiden. Die Oberfläche der Knoten wird gebildet von papillären Auswüchsen, die teils rundliche, teils längliche



Querschnitte haben. Diese Auswüchse und die zwischen den einzelnen Knoten und ihren Unterabteilungen sich einsenkenden Furchen verleihen dem Tumor ein teils hahnenkamm-, teils blumenkohlartiges Aussehen. Die hahnenkammartige Oberfläche des obersten Knotens ist lebhaft rot, stellenweise hat sie das weiße Aussehen mazerierter Epidermis. Die beiden anderen Knoten bedeckte eine schmutziggelbe, bröcklige Hornschicht, die sich unter Salbenverband leicht ablöste und die blumenkohlartige, blaßrosa Oberfläche zutage treten ließ. Nach innen zu, noch mehr aber nach vorn und unten sind die großen Knoten steil überhängend. Sie fühlen sich ziemlich weich an. Das gesamte übrige Lippenrot ist an der der Haut zugekehrten Fläche leicht grau gefärbt und besitzt an vielen Stellen eine Andeutung feinst papillären Baues. Stellenweise besteht auch milchiggraue Färbung ohne papilläre Beschaffenheit, mit scharfer Abgrenzung gegen die Schleimhautfläche hin. Andernorts wiederum entsteht durch das Weiß der Oberflächen ganz niedriger, gedrängt stehender Papillen und das Rot der feinen sie scheidenden Furchen eine zierliche, straßenpflasterartige Zeichnung. An mehreren Stellen schließlich der Ober- und Unterlippe finden sich kleinere Tumoren von der Art der zuerst beschriebenen; am linken Mundwinkel sind diese kleineren Tumoren zu einer vielfach zerklüfteten, auf die Schleimhaut übergreifenden Gruppe zusammengestellt. — An der Schleimhaut der Oberlippe links tritt ein großes, venöses Gefäß durch seine blauschwarze Färbung hervor. An den Zungenrändern, besonders am rechten, zeigen die Papillae filiformes eine vermehrte Verhornung und weißliches Aussehen. Die Zähne fehlen vollständig. — Während fast der ganze Schleimhautanteil der Lippen und die Schleimhaut des Alveolarfortsatzes des Unterkiefers von normaler Beschaffenheit ist, ist die Schleimhaut des stark atrophischen Alveolarfortsatzes des Oberkiefers und des gesamten harten Gaumens, mit guter Abgrenzung gegen diejenige des weichen Gaumens, von einem weißlichen, verdickten Epithel überzogen, durch welches stellenweise eine scheckige, rötliche Zeichnung durchscheint. Die Schleimhaut des weichen Gaumens ist in auffallend hohem Grade, diejenige der linken Wange in geringerem Grade pigmentiert.

Die dem Tumorgebiete angehörigen Lymphdrüsen sind nicht verändert.

Zwecks histologischer Untersuchung wurden erst Probeexzisionen vorgenommen und nach Abtragung des Tumors derselbe an den verschiedensten Stellen mikroskopisch untersucht.

Als Charakteristika des histologischen Bildes ergaben sich: Eine starke Erweiterung der Gefäße und Lymphbahnen der Kutis, Hypertrophie und Hyperplasie der Stachelzellenschicht mit ausgesprochenem, interspinalem Ödem, Parakeratose der Hornschicht.



Der Tumor besteht demnach aus einem bindegewebigen Grundstock, gebildet von der chronisch entzündeten Kutis und einer bedeutend verbreiterten Epitheldecke. — Auffallend ist in der Kutis, außer der Erweiterung der Blut- und Lymphbahnen, ihr Reichtum an jungem, zellreichem Bindegewebe und die Schlankheit ihrer Papillen. An der Grenze zwischen Kutis und Epidermis sieht man stellenweise kleinzellige Infiltration, doch ist die Abgrenzung beider Gewebsbestandteile überall eine scharfe. Die in reger Zellproliferation stehende Basalzellenschicht der Epidermis hat allerorts normalen Bau, an keiner Stelle ist ein infiltrierendes Epithelwachstum oder eine atypische Wucherung desselben zu konstatieren. Das Rete Malpighii zeigt, wie bereits erwähnt, Hypertrophie seiner Zellen und hiedurch, sowie infolge der Vermehrung der ihm angehörigen Zellreihen eine beträchtliche Verbreiterung in toto; das bestehende Ödem bedingt ein deutliches Hervortreten der Interzellularbrücken. Das Stratum granulosum ist nur hie und da in geringer Ausbildung anzutreffen. Die Hornschicht ist stellenweise rarefiziert, im allgemeinen parakeratotisch, spongiös, nur in den tieferen Furchen nähert sie sich mehr ihrer sonstigen normalen Beschaffenheit. An einzelnen stark mazerierten Partien fehlt sie vollkommen, hier findet sich mitunter auch ein zirkumskripter, körniger Zerfall der obersten Reteschichten.

Makroskopisch und mikroskopisch bietet uns nach all dem Gesagten die Affektion das Bild des Papilloma acuminatum. Ihr extragenitaler Sitz ist eine ziemliche Seltenheit, doch liegen derartige Beobachtungen in der Literatur bereits vor.

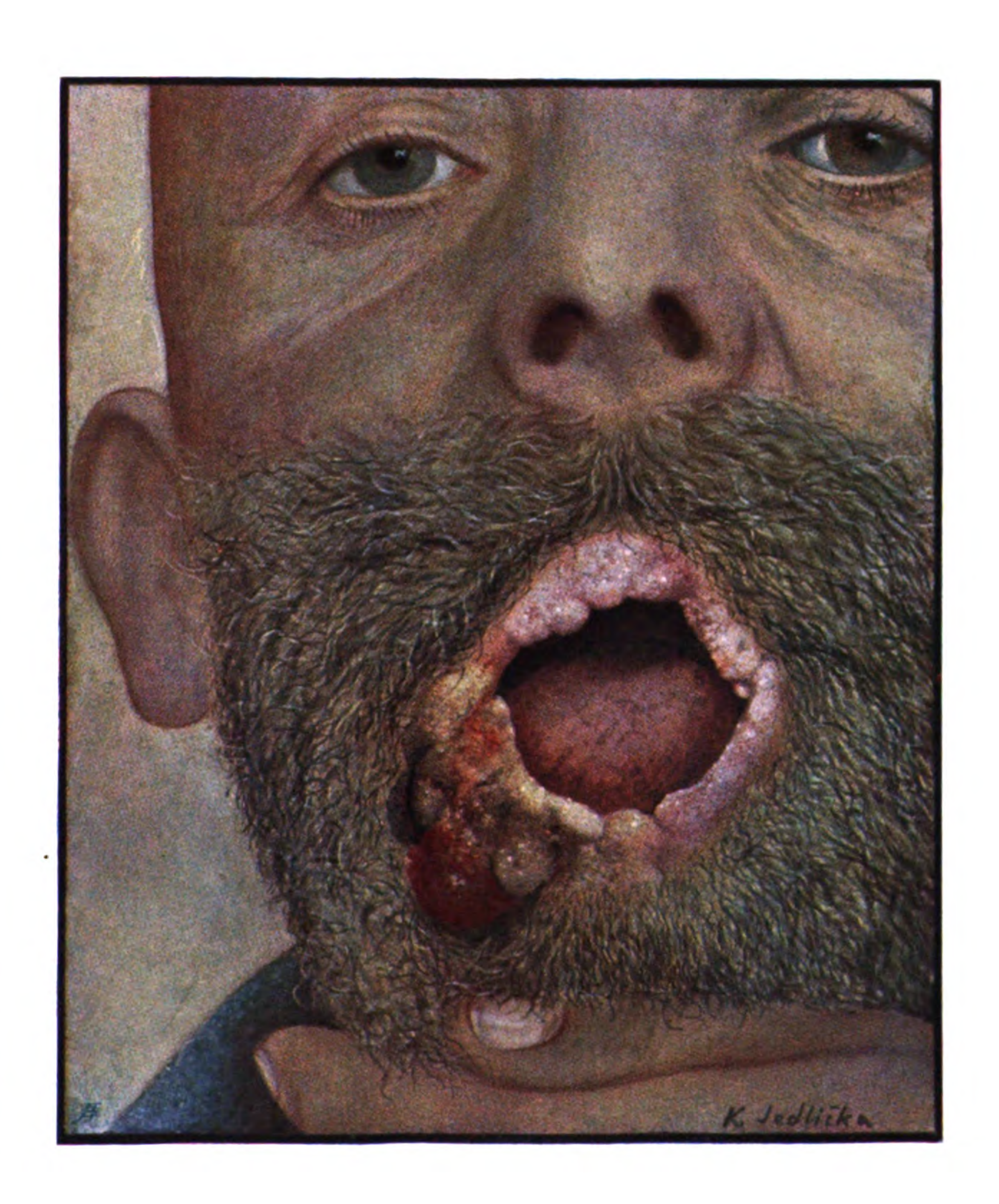
Was die Ätiologie des Falles betrifft, so ist hervorzuheben, daß der Patient ein sehr starker Pfeifenraucher war, der frühzeitig, d. h. bereits vor 20 Jahren, alle Zähne verloren hat.

Der Druck des Pfeifenmundstückes, der chemische Reiz des Tabaksaftes, sowie möglicherweise die durch das Saugen an der Pfeife bedingten Druckschwankungen im Gefäßsystem sind als die ursächlichen Momente für die Entstehung der Affektion anzusprechen. — Jene Stellen der Schleimhaut, die durch den chemischen Reiz am stärksten betroffen werden, zeigen die ersten pathologischen Veränderungen in Gestalt



weißlicher Epithelverdickungen. Die Tumoren jedoch sitzen nur an Stellen, für welche wir außerdem ein mechanisches Trauma nachweisen können. Dieses scheint in der Kutis die geschilderten Veränderungen hervorzurufen, welche die Wachstumstendenz der Neubildung bestimmen.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XII ist dem Texte zu entnehmen.



Wagner: Papillomata acuminata.

Aus der Hautabteilung des St. Lazarus-Krankenhauses
in Warschau.

Über die Behandlung des Lupus vulgaris nach Herxheimer-Altmann (Salvarsan-Tuberkulinmethode).

Von

Dr. **Robert Bernhardt,**
Primarius der Abteilung.

Im Jahre 1911 lenkten K. Herxheimer und K. Altmann[1]) ihre Aufmerksamkeit auf eine Reaktion, die im tuberkulösen Gewebe nach Arsenobenzolanwendung auftreten kann. Die ersten Beobachtungen waren Sache des Zufalls und betrafen Syphilitiker, die an tuberkulösen Veränderungen litten. In zwei Fällen von latenter Lungentuberkulose wurde dieselbe nach einer Salvarsaninjektion manifest; im dritten Falle aber unterlag eine der tuberkulös-veränderten Halslymphdrüsen der Verkäsung einige Tage nach einer intravenösen Injektion von 0·50 Arsenobenzol. Diese Beobachtungen haben die Verfasser zur näheren Forschung des Wesens der erwähnten Reaktion getrieben. Als Gegenstand weiterer Versuche dienten 6 Fälle von Lupus vulgaris mit Lokalisation auf dem Gesichte und den Extremitäten, denn diese Gestalt der Hauttuberkulose eignete sich offenbar am besten zur genauen Beobachtung der Postsalvarsanreaktion. Es ergab sich, daß in allen (6) Fällen jeder intravenösen Injektion eine typische Reaktion in dem Lupusgewebe folgte, mit allen klinischen

[1]) Herxheimer und Altmann. Deutsche mediz. Wochenschrift 1911. Nr. 10.

Zeichen einer akuten Entzündung, die lebhaft an die Tuberkulinreaktion erinnerte.

Die Entstehungsweise dieser Salvarsanreaktion versuchten Herxheimer und Altmann auf Grund einer der zwei folgenden Hypothesen zu erklären.

Erstens könnte man zugeben, daß Arsenobenzol bakterientötend auf die Tuberkelbazillen wirkt und ihr Tuberkulin freimacht, welches wiederum in das umgebende Lupusgewebe eindringt und in demselben die Reaktion hervorruft. In diesem Falle würde die Salvarsanreaktion in dieser Hinsicht mit der Tuberkulinreaktion identisch sein. Eine andere Hypothese übergeht vollständig die ursprüngliche bakterientötende Salvarsanwirkung und macht das Auftreten der Reaktion von dem primären Einfluß dieses Mittels auf Zellelemente des Miliartuberkels abhängig.

In der zweiten Beobachtungsreihe[1]) wandten dieselben Verfasser „606" in weiteren 6 Fällen von Lupus vulgaris an. Auch hier trat die Reaktion mehr oder weniger deutlich auf. In diesen Versuchen aber hat man Rücksicht auf mehr praktische Ziele genommen. Es wurde nämlich versucht gewisse Heilergebnisse durch parallele Anwendung von Arsenobenzol und Tuberkulin zu erzielen.

Es wurden in 3 Fällen (1, 4 und 6) keine zweifelhaften Heilungsergebnisse in verhältnismäßig kurzer Zeit ($3^1/_2$ bis 8 Wochen) erzielt. Was nun die übrigen 3 Beobachtungen betrifft, so ist es schwer wegen kurzer Behandlungszeit (2 bis 3 Wochen) etwas sicheres darüber zu behaupten.

Jedenfalls verdienen die zitierten Heilungsversuche eine große Aufmerksamkeit. Denn die Therapie des Lupus vulgaris gehört heute noch zu den schwierigsten Aufgaben der Medizin. Und deshalb sollte man einer jeden neuen Methode mit großem Beifall entgegensehen auch in dem Falle, wenn sie auch nur einen relativen Erfolg verspricht. Es ist doch klar, daß man schnellere Heilung durch Kombination mehrerer Methoden erzielen kann, was übrigens wir ja auch heute erstreben. Auf der Suche jedoch nach dem besten und kürzesten Wege soll

[1]) Herxheimer und Altmann. Weitere Mitteilungen zur Reaktion des Lupus etc. Archiv. 1911. CX.

aber vor allem der absolute Wert einer jeden Methode sorgfältig abgeschätzt werden.

Aus diesen Rücksichten entschloß ich mich eine Reihe therapeutischer Versuche vorzunehmen, die nun den Zweck hatten die von Herxheimer und Altmann erzielten Resultate zu kontrollieren.

Dazu eignete sich vortrefflich das Lupusmaterial, welches auf meiner Hautabteilung leider reichlich repräsentiert ist. Ich dachte auch, daß die schon erworbene nicht geringe Erfahrung in der Anwendung des Tuberkulins bei der Therapie der erwähnten Krankheit mir großen Dienst für die vergleichende Abschätzung der Erfolge leisten kann, die dank dieser neuen kombinierten Methode zu erzielen sind.

Als ich nun diese therapeutischen Versuche vornahm, sonderte ich einigermaßen das klinische Material. Und zwar zur Behandlung nach der Salvarsan-Tuberkulinmethode wählte ich ebenso Fälle von Lupus exedes wie auch trockene Formen — Lupus non exedes. Außerdem bei einer Patientin wandte ich ausschließlich Arsenobenzol an.

Bevor ich jedoch zur Beurteilung der Erfolge übergehe, die bei der Anwendung der Herxheimer-Altmannschen Methode erzielt wurde, sollen in möglicher Kürze die entsprechenden Krankheitsgeschichten, sowie auch der Verlauf und Therapie angeführt werden.

I. Beobachtung. Albine A., 18 Jahre alt, Taglöhnerin, am 21./II. 1912 auf die Abteilung aufgenommen.

Eltern gestorben. Die Ursache ihres Todes läßt sich nicht feststellen. Einer der 2 Brüder hustet. Das Hautleiden dauert schon seit 5 Jahren. Es wurden nur indifferente Salben und Hausmittel angewendet.

Status praesens: Die lupösen Veränderungen sind auf dem Gesicht lokalisiert. Befallen sind Wangen, Nase und obere Lippe. Auf den peripheren Wangenpartien befindet sich eine ganze Reihe kleinerer und größerer, bogenförmig placierter und z. T. konfluierender Lupusherde. Einzelne derselben erreichen die Größe eines Kronenstücks. Die affizierte Haut ist anscheinend ziemlich tief infiltriert. Die Oberfläche dieser Herde ist mit dicken Krusten bedeckt, nach deren Entfernung vaste Ulzerationen mit schlaffem Granulationsgewebe zutage treten. Die zentripetalen Wangenpartien (näher der Nase zu) sind in ein narbiges Gewebe umgestaltet, wo hie und da vereinzelte oder gruppierte Lupusknötchen eingesprengt sind. Auf den Flügeln und an der Nasenspitze ein tiefes und z. T. ulzeriertes Infiltrat. Die Nasenflügel selbst erlagen einer partiellen Ver-



nichtung. Auf der Oberlippe finden sich Veränderungen, den beschriebenen ähnlich, vor.

Klinischer Typus: Lupus vulg. ulcerosus et serpiginosus.

Auf der Schleimhaut des harten Gaumens befindet sich ein vastes Infiltrat, das dicht an den oberen Schneidezähnen beginnt und bis an die Grenze des weichen Gaumens reicht. Es besteht aus einzelnen nahe an einander liegenden Knötchen und Knoten. In dem Vorderteile dieses Infiltrats, gleich hinter den Schneidezähnen befindet sich eine unregelmäßige Ulzeration, welche mit einem schmutzigen Belag bedeckt ist und nicht bis zum Knochen reicht. Ein zweites ähnliches Geschwür von länglich-ovaler Form ist näher des weichen Gaumens placiert.

Auf der Haut des Rumpfes ist ein ausgebreiteter typischer Lichen scrophulosorum sichtbar.

Hals- und Unterkieferdrüsen tastbar.

Innere Organe ohne Belag. Lungen und Herz ohne Veränderungen. Im Harn wurde nichts Abnormes entdeckt.

Verlauf und Therapie.

24./II. Salvarsan 0·30 intravenös. Abends etwas Kopfschmerzen. T. 37. Puls 96. Am folgenden Tage konnte man eine deutliche Salvarsanreaktion nachweisen. Die Lupusherde und Knötchen wurden lebhaft rot und schwollen deutlich an. Rings um die Herde ein ziemlich breiter Entzündungssaum. Die Reaktion trat zutage ebenso auf der Haut (Gesicht) wie auch auf den Schleimhäuten (Palatum durum).

27./II. Salvarsanreaktion gänzlich abgeklungen. (Alt) Tuberkulin 0·5 *mg*. Dieser Dosis folgte keine deutliche Reaktion.

29./II. Die Ulzerationen der Wangenhaut und der Nase reinigen sich und füllen sich mit gesundem Granulationsgewebe aus. Es findet eine lebhafte Epidermisation von den Rändern der Geschwüre statt. — Der bisherige Verband mit 5% Borsalbe wird durch einen trockenen Verband ersetzt.

2./III. Kleinere lupöse Ulzerationen sind vollständig, größere zur Hälfte vernarbt. Das Infiltrat ist deutlich geringer. Tuberkulin 1 *mg*.

4./III. Salvarsan 0·40 intravenös. Die Salvarsanreaktion trat auf der Schleimhaut des harten Gaumens viel stärker als auf der Haut des Gesichtes hervor.

6./III. Tuberkulin 2 *mg*. Dieser Dosis folgte eine schwache Lokalreaktion bei T. 37·8.

8./III. Alle lupösen Ulzerationen auf der Haut der Wangen, der Nase und der Oberlippe sind vollständig geheilt. Die Infiltrate sind kleiner, flacher, unterlagen einer bedeutenden Resorption. Die Ulzerationen des harten Gaumens sind fast zur Hälfte vernarbt.

12./III. Lichen scrophulosorum ist fast vollständig verschwunden. Tuberkulin 3 *mg*. Lokalreaktion sehr mäßig. T. 37·7.



16./III. Salvarsan 0·30 intravenös. Es wurde keine deutliche Reaktion weder auf der Haut noch auf der Schleimhaut wahrgenommen.

19./III. Tuberkulin 4 *mg*. Mäßige Reaktion. T. 37·4.

22./III. Die lupösen Infiltrate gehen einer weiteren Resorption entgegen. Der äußere Rand dieser Infiltrate (Wangen) ist so weit flacher geworden, daß er nun fast im Niveau der umgebenden Haut liegt. Der innere Rand aber unterlag einer sehr energischen Resorption. Hier entsteht reichliches junges Bindegewebe, welches in die Infiltrate streifenweise eindringt.

26./III. Die Ulzerationen am harten Gaumen sind vollständig vernarbt. Das Infiltrat selbst ist sehr bedeutend — fast zur Hälfte — geringer geworden. Tuberkulin 5 *mg*. Bei T. 37·2 und einem guten Allgemeinbefinden trat eine ziemlich starke Lokalreaktion auf, welche erst am 30./III. abgeklungen war.

4./IV. Besserung schreitet immer weiter. An Stelle des lupösen Gewebes entwickelt sich reichliches junges Bindegewebe. Tuberkulin 7 *mg*. Leichte Kopfschmerzen. T. 37.

13./IV. Tuberkulin 8 *mg*. Schwache Lokalreaktion. T. 37·5.

17./IV. Die Resorption der Infiltrate schreitet sehr langsam, aber stets vorwärts. Salvarsan 0·30 intravenös. Sehr schwache Salvarsanreaktion. T. 36·9.

22./IV. Tuberkulin 10 *mg*. Diese Dosis verursachte nur geringe lokale und allgemeine Reaktion. Die höchste Temperatur überschritt 37·3 nicht.

27./IV. Auf den Überresten der lupösen Infiltrate der rechten Wange sind einige bräunlichgelbe Krusten sichtbar. Nach deren Abschaffung kann man sich überzeugen, daß sie oberflächliche Erosionen bedecken. Es kann keine weitere Resorption der lupösen Infiltrate festgestellt werden. Borsalbe-Verband.

2./V. Erosionen geheilt. Neue Krusten an den Nasenflügeln. Diese Krusten bedecken sehr oberflächliche lupöse Ulzerationen. Die Infiltrate der Wangen weisen keine weitere Besserung auf. Sie befinden sich in statu quo. Die Schleimhautinfiltrate des harten Gaumens sind fast vollständig resorbiert.

4./V. Es wurde zur lokalen Behandlung des Lupus geschritten (Exkochleation, Pyrogallussalbe), ohne jedoch die Tuberkulinkur zu unterbrechen.

Erfolg. Sehr rasche Epidermisation der lupösen Ulzerationen. An manchen Stellen vollständige, an anderen nur partielle Resorption der lupösen Infiltrate. Allgemeines Befinden sehr gut.

II. Beobachtung. Johanna L., 21 Jahre alt, wurde am 25./II. 1912 auf die Abteilung aufgenommen.

Eltern gesund. Patientin selbst war nie ernsthaft krank gewesen. Ihr jetziges Leiden dauert schon 18 Jahre. Im Krankenhause zum dritten Mal.

Status praesens: In der rechten Skapulargegend, an beiden Brüsten, in der Lendengegend, auf beiden Gesäßen, sowie auf der äußeren Fläche des rechten Knies befinden sich Lupusherde von identischem Bau. Sie sind aus Lupusknötchen und -Knoten zusammengesetzt, welche die Größe einer Erbse und sogar noch mehr erreichen. Die Knötchen kommen sehr nahe aneinander zu liegen und stellenweise konfluierend bilden sie eine fast homogene Masse. Auf diese Weise entstehen Herde-Plakards, welche infolge tiefer Hautinfiltration über das Niveau mindestens auf 0·5—0·75 *cm* hervorragen. Ein solches Aussehen besitzen alle oben geschilderten Herde. Nur an dem linken Gesäß ist das klinische Aussehen etwas anders. Hier kam es zur homogenen Plakardsbildung nur in den oberen Partien des Gluteus, wo die Höhe des außerordentlich harten lupösen Herdes fast 1 *cm* erreicht. In den unteren Partien aber sind die Lupusknötchen zerstreut, vereinzelt vorhanden und mit narbigem Gewebe umgeben (spontane Heilung). Die Oberfläche dieser Lupusherde schuppt leicht ab. Ulzerationen sind nirgends sichtbar.

Der klinische Typus dieses Falles kann also als Lupus vulgaris tuberculosus et tumidus non exedes bestimmt werden.

Innere Organe ohne deutliche Veränderungen. Im Harn wurde weder Zucker noch Eiweiß nachgewiesen.

Verlauf und Therapie.

29./II. Salvarsan 0·30 intravenös. Gut ertragen. Am folgenden Tage (1./III.) wurde eine deutliche obwohl mäßige Reaktion in allen Lupusherden wahrgenommen. Am stärksten war sie jedoch an den Gesäßen aufgetreten. Infolge von Hyperämie und Schwellung des lupösen Gewebes scheinen die Infiltrate noch höher zu sein und die einzelnen Knötchen treten viel deutlicher hervor. Reaktioneller Entzündungssaum von rosiger Farbe.

3./III. Reaktion abgeklungen. Die Oberfläche der Lupusherde schuppt sehr reichlich.

4./III. Tuberkulin 0·5 *mg*. Keine Lokalreaktion. T. 37·4.

9./III. Salvarsan 0·30 intravenös. Tuberkulin 1 *mg* subkutan.

10./III. Ziemlich starke Lokalreaktion, die am 12./III. verschwand. Da konnte man eine deutliche Verkleinerung der Lupusknötchen und eine ziemlich reichliche Abschuppung der Oberfläche der Lupusherde feststellen.

14./III. Tuberkulin 2 *mg*.

18./III. Die Infiltration im Bereiche der Herde ist bedeutend geringer. Die Herde sind flächer, ihre Konsistenz weicher. Das läßt sich besonders auf dem linken Gesäß wahrnehmen, wo der obere Herdenrand außerordentlich hoch und hart war.

19./III. Tuberkulin 3 *mg*. Reaktion mäßig. T. 37·4.

22./III. Die Höhe und Konsistenz der Herde wird immer geringer. Zwischen den Lupusknötchen entwickelt sich junges Bindegewebe. Reichliches Abschuppen.



26./III. Tuberkulin 4 *mg*. Lokalreaktion sehr lebhaft. T. 37·4.

28./III. Salvarsan 0·30 intravenös. Ziemlich starke Postsalvarsanreaktion. Schüttelfrost, Erbrechen (2 mal).

2./IV. Die Infiltrate sind noch flacher und weicher geworden, die Ränder niedriger. Die dichten Knötchenhaufen sind dank dem sich entwickelnden Bindegewebe in einzelne Nester geteilt. Die solitären Lupusknötchen (linker Gluteus) unterlagen einer sichtbaren Resorption. Diese Erscheinungen treten am deutlichsten am Gesäß, auf dem Knie und in der rechten Skapulargegend hervor. In den übrigen Lupusherden ist nur wenig Besserung sichtbar.

4./IV. Tuberkulin 6 *mg*. Starke Lokalreaktion. T. 38·2.

10./IV. Am Gesäß und besonders auf der äußeren Oberfläche des rechten Knies läßt sich eine immer reichlichere Entwicklung von jungem Bindegewebe (Narbe) neben einem allmählichen Schwinden der Lupusknötchen feststellen.

13./IV. Tuberkulin 8 *mg*. Schwache Lokalreaktion. T. 37·2.

19./IV. Heute wurde zum ersten Mal eine deutliche und bedeutende Abflachung der Lupusherde am Rumpfe und besonders in der Lendengegend konstatiert. Die Konsistenz dieser Infiltrate ist auch bestimmt weicher. Oberfläche schuppt reichlich.

22./IV. Tuberkulin 10 *mg*. Sehr geringe Lokalreaktion. T. 36·7.

27./IV. Am Gesäß schreitet die Besserung fort. Der obere Rand des Infiltrates (linker Gluteus) wird immer flacher und weicher. Die Herde am Rumpf unterliegen einer langsamen, aber steten Resorption. Die verhältnismäßig größte Besserung weist das Infiltrat der rechten Kniegegend auf. Salvarsan 0·30 intravenös. Fast keine Lokalreaktion. T. 36·6.

30./IV. Tuberkulin 15 *mg*. Lokalreaktion sehr schwach. T. 37·1.

3./V. Besserung schreitet immer fort. Gegenwärtig werden am kräftigsten die am Rumpf zerstreuten Plakards resorbiert.

7./V. Tuberkulin 20 *mg*. Keine lokale weder allgemeine Reaktion. T. 36·7.

10./V. Fortschreitende Resorption der Herde am Rumpfe und der Lupusknötchen auf den Gesäßen. Reichliche Entwicklung von jungem Bindegewebe (Narbe). Opulentes Abschuppen der Oberfläche.

20./V. Tuberkulin 25 *mg*. Schwache lokale und allgemeine Reaktion. T. 37·2.

23./V. Besserung schreitet fort. Der obere erhabene und sehr harte Rand des Herdes am linken Gesäß ist weiter hin niedriger und weicher geworden.

Erfolg. Es wurde eine sehr deutliche Besserung ohne irgend eine lokale Therapie erzielt. Einzelne Lupusknötchen am Gesäß und in der rechten Kniegegend wurden vollständig resorbiert. Sehr guter Gesundheitszustand.



III. Beobachtung. 19jähr. Dienstmädchen Apolonie W. Am 29./II. 1912 auf meine Abteilung aufgenommen.

Vater hustete und starb an Lungenentzündung. Sie selbst ist über 6 Jahre krank.

Status praesens: An den peripheren Wangenpartien sieht man eine ganze Reihe von bis guldengroßen, ziemlich tief infiltrierten und mit reichlichen Krusten bedeckten Lupusherden. Die Entfernung der Krusten bringt zahlreiche, ziemlich tiefe, lupöse Ulzerationen zu Licht. In den zentripetalen Partien der Wangen ist die Haut narbig entartet und hie und da mit Lupusknötchen besät. Das rechte untere Augenlid ist rot, erheblich verdickt, tief infiltriert und nach außen umgestülpt (Ektropium). Die Schleimhaut unterlag einer oberflächlichen Ulzeration, die z. T. auch auf die Haut dieses Augenlids übergreift (am äußeren Winkel). In der rechten Augenbrauengegend befindet sich ein langer, querovaler, ulzerierter Lupusherd. Ähnliche Ulzerationen sieht man auch auf der Oberlippe, auf den Flügeln und an der Spitze der Nase. Die Schleimhaut der Nasenflügeln ist grobkörnig infiltriert. Ein Teil des rechten Nasenflügels zerstört. In der rechten Submaxillar- und der linken Präaurikulargegend wird je ein Herd vom Typus Scrophuloderma ulcerosum wahrgenommen. Beide Ulzerationen — besonders die zweite — dringen tief hinein.

Klinischer Typus: Lupus vulgaris ulcerosus et serpiginosus. Scrophuloderma ulcerosum.

Schließlich auf der äußeren Oberfläche des linken Armes, näher an die Schulter heran, befindet sich ein länglich-ovaler Lupusherd (4 × 8 *cm*) vom klinischen Typus: Lupus tuberculo-ulcerosus.

Die Unterkiefer- und Halsdrüsen deutlich vergrößert. In den Lungen konnten keine Veränderungen festgestellt werden. Herz normal. Harn frei von Albumen und Zucker.

Verlauf und Behandlung.

Lokal wurde 5% Borsalbe verordnet.

9./III. Salvarsan 0·30 intravenös. Kopfschmerzen, Übelgefühl, Erbrechen. T. 37·6. Puls 90. Lokale Salvarsanreaktion schwach, aber doch deutlich, am sichtbarsten am linken Arm. Die Anschwellung des Lupusgewebes ist sehr mäßig. Die Breite des entzündlichen Halo rings um den Herd überschreitet nicht 0·5 *cm*.

11./III. Die oberflächlichen Ulzerationen der rechten Wange bedecken sich energisch mit Epidermis, die von der Peripherie, von den Rändern der Geschwüre vorrückt. Dieselbe Erscheinung, doch in einem etwas schwächeren Grade, kann man auch auf der linken Wange (tiefere Ulzerationen) feststellen. Ebenfalls beginnt die Epidermisation der oberflächlichen Geschwüre an der Haut und Schleimhaut des rechten unteren Augenlids. Skrophuloderma bisweilen ohne Veränderungen.

12./III. Tuberkulin 1 *mg*. T. 37·6. Keine deutliche Lokalreaktion.



15./III. Die Ulzerationen vernarben allmählich. Das Infiltrat ist geringer. Eine sehr große Besserung des rechten unteren Augenlids.

19./III. Tuberkulin 2 *mg*. Deutliche Reaktion. T. 38·4.

22./III. Die kleineren Ulzerationen (rechte Wange) sind vollständig geheilt. Es beginnt auch die Vernarbung des Scrophuloderma ulcerosum der rechten Submaxillargegend. Das Präaurikulare füllt sich mit gesundem Granulationsgewebe.

23./III. Salvarsan 0·30 intravenös. Abends leichte Kopfschmerzen. T. 37·1. Geringe Lokalreaktion.

25./III. Die Ulzerationen der Wangen, der Lippe und Nase, sowie der rechten Augenbrauengegend sind vollständig vernarbt. Die Infiltrate sind bedeutend zurückgegangen. Überall läßt sich die Entstehung eines jungen Bindegewebes (Narbe) feststellen. Die Ulzerationen des unteren rechten Augenlids sind zur Hälfte epidermisiert.

26./III. Tuberkulin 4 *mg*. Kopfschmerzen, Übelgefühl. T. 38·7. Eine sehr starke Lokalreaktion.

29./III. Tuberkulinreaktion heute abgeklungen. Der Lupusherd des linken Armes ist flacher geworden. Die Lupusknötchen z. T. resorbiert, die Geschwürchen sind geheilt. Überall entwickelt sich hier reichliches Bindegewebe (Narbe).

4./IV. Scrophuloderma ulcerosum der rechten Submaxillargegend ist gänzlich vernarbt und das Infiltrat ist fast vollständig resorbiert. Das Skrophuloderma der Präaurikulargegend ist auf dem Wege zur Vernarbung. Am rechten Arm schreitet die Besserung fort (narbiges Gewebe). Tuberkulin 5 *mg*. Kopfschmerzen, Erbrechen, Schlaflosigkeit. T. 38·5. Schwache Lokalreaktion.

13./IV. Auf den Wangen wird das lupöse Gewebe immer vollständiger resorbiert. Am Arm schreitet die Besserung weiter. Tuberkulin 6 *mg*. Schwache Lokalreaktion. T. 37·8.

16./IV. Skrophuloderma der linken Präaurikulargegend geheilt. Die Ulzeration des rechten unteren Augenlids vernarbt allmählich, parallel vermindert sich auch das Infiltrat.

17./IV. Salvarsan 0·30 intravenös. Mäßige Lokalreaktion. T. 37·7

22./IV. Tuberkulin 8 *mg*. Lokalreaktion verhältnismäßig schwach. T. 38·9. Kopfschmerzen, Übelgefühl, kein Erbrechen.

26./IV. Die lupösen Infiltrate der rechten Wange sind vollständig verschwunden. Hier ist überall ein frisches narbiges Gewebe sichtbar. Dieselbe Erscheinung findet auch in der rechten Augenbrauengegend und auf der Nase statt. Auf der linken Wange läßt sich nur eine geringe Infiltration an den oberen Rändern der früheren Lupusgeschwüre feststellen. Das rechte untere Augenlid ist fast gänzlich epidermisiert. Am linken Arm im Bereich des Herdes nimmt das Narbengewebe immer mehr zu.

30./IV. Tuberkulin 10 *mg*. Lokalreaktion schwach. Kopfschmerzen, kein Erbrechen. T. 39.

7./V. Tuberkulin 15 *mg*. Lokalreaktion auf der rechten Wange fast nur angedeutet, auf der linken sehr schwach. Allgemeine Reaktion stark ausgesprochen. Kopfschmerzen, Übelgefühl, Schmerzen in den Extremitäten, Schlaflosigkeit. T. 38·9.

13./V. Den Lupus der rechten Wange, der rechten Augenbrauengegend und der Nase darf man klinisch als geheilt erachten. Hier sieht man überall ein frisches Narbengewebe und diese Stellen reagieren auch nicht sogar auf große Tuberkulindosen. Auf der linken Wange sind nur geringe Reste des pathologischen Gewebes an den oberen Rändern der Lupusherde zurückgeblieben. Der Zustand des Augenlids weist bedeutende Besserung auf. Der Herd des linken Armes ist auf dem Wege zur Heilung. Skrophuloderma der rechten Submaxillargegend ist geheilt (weiche glatte Narbe). Einer sehr bedeutenden Besserung unterlag auch ein solcher Herd der linken Präaurikulargegend. Allgemeinbefinden gut.

Erfolg. Es wurde eine Heilung (klinisch) der meisten Lupusherde (Skrophuloderma mit verstanden) erzielt.

IV. Beobachtung. 36jähr. Antonie N. ließ sich auf die Abteilung am 17./III. 1912 einschreiben.

Das Hautleiden dauert schon 4 Jahre und wurde schon mit „ätzenden“ Mitteln behandelt. Vor 6 Jahren hatte sie eine Lungenentzündung mitgemacht. Hustet nicht.

Status praesens: Die lupösen Veränderungen befinden sich an der Spitze und an den Nasenflügeln. Die Haut ist hier etwas verdickt, infiltriert, von rotbläulicher Farbe und mit zahlreichen Lupusknötchen bedeckt, deren Größe nicht diejenige eines Hanfkornes überschreitet. Am reichlichsten treten dieselben auf dem rechten Nasenflügel zutage. Hier sind auch zwei kleine oberflächliche Geschwüre von unregelmäßiger Gestalt sichtbar. Eine der Ulzerationen befindet sich am Rande des Nasenflügels, die andere etwas höher. Wir haben es also hauptsächlich mit einem Lupus tuberculo-ulcerosus zu tun.

Submaxillardrüsen tastbar.

In den inneren Organen konnte nichts Abnormes entdeckt werden. Harn ohne Belag.

20./III. Salvarsan 0·30 intravenös. Es folgte eine lebhafte Postsalvarsanreaktion. Das lupöse Gewebe wurde sehr rot und schwoll an. Die Lupusknötchen traten sehr deutlich zutage.

22./III. Salvarsanreaktion verschwunden. Tuberkulin 0·5 *mg*. Es wurde keine Tuberkulinreaktion bemerkt.

26./III. Die Hyperämie und Infiltration der kranken Nasenhaut ist sichtbar geringer geworden. Die Ulzerationen des rechten Nasenflügels sind geheilt. Die Lupusknötchen unterliegen einer evidenten Resorption, was man besonders am rechten Nasenflügel sehen kann. Tuberkulin 1 *mg*. Keine Lokalreaktion.

29./III. Tuberkulin 2 *mg*. Mäßige Lokalreaktion. Kopfschmerzen.

2./IV. Das Infiltrat wird allmählich resorbiert.



4./IV. Tuberkulin 4 *mg*. Schwache Lokalreaktion. T. 38·5. Kopfschmerzen. Übelgefühl.

9./IV. Die Lupusknötchen der Nasenspitze und des linken Flügels sind vollständig resorbiert. Auf der rechten Ala nasi sind sie bedeutend kleiner geworden.

10./IV. Salvarsan 0·30 intravenös. Keine Lokalreaktion.

13./IV. Tuberkulin 6 *mg*. Schwache Lokalreaktion. Übelgefühl. Erbrechen. T. 37·8.

20./IV. Es kann keine weitere und sichtbare Besserung festgestellt werden.

22./IV. Tuberkulin 8 *mg*. Eine rasch vorübergehende Lokalreaktion bei T. 37·4.

26./IV. Auf dem rechten Nasenflügel entstanden zwei kleine, hanfkorngroße, rundliche und oberflächliche Ulzerationen, die mit einer gelblichbraunen Kruste bedeckt sind. Vermutlich sind diese Ulzerationen infolge des Zerfalls von Lupusknötchen entstanden (vgl. Beobachtung V).

27./IV. Tuberkulin 10 *mg*. Schwache Lokalreaktion. T. 37·5.

1./V. An der Nasenspitze und auf dem linken Flügel ist das Infiltrat sowie auch die Lupusknötchen vollständig resorbiert. Die Haut ist bedeutend blässer uud weich anzufühlen. Die zwei Ulzerationen des rechten Flügels sind vernarbt.

3./V. Auf dem rechten Nasenflügel entstanden einige kleine Follikulitiden. Compresse ex argento nitrico $^1/_{10}$%.

7./V. Follikulitiden verschwunden. Tuberkulin 15 *mg*. Schwache Lokalreaktion.

10./V. Auf eigenen Wunsch entlassen.

Das erzielte Resultat läßt sich folgendermaßen bestimmen: Der linke Nasenflügel und die Nasenspitze können als „klinisch geheilt" betrachtet werden. Auf dem rechten Flügel wurde eine bedeutende Besserung erzielt. Eigentlich blieb zurück nur noch ein verhältnismäßig geringes Infiltrat längs am Rande dieses Flügels.

V. Beobachtung. 16jährige Jewdoka A., auf die Abteilung am 19./III. 1912 aufgenommen. Anamnestisch läßt sich nichts eruieren wegen schwacher Intelligenz der Patientin. Das Hautleiden dauert ungefähr 4 Jahre.

Die pathologischen Veränderungen befinden sich auf den Flügeln und an der Spitze der Nase. An diesen Stellen ist die Haut rot, infiltriert, mäßig verdickt und mit einer Unzahl nadelkopf- bis hanfkorngroßen Lupusknötchen dicht besät. Die Knötchen liegen sehr nahe aneinander, konfluieren, manchmal türmen sie sich buchstäblich aufeinander, so daß das Ganze hie und da den Eindruck eines fungösen Gebildes macht (Nasenspitze). Nasenschleimhaut frei. Die Submaxillardrüsen sind etwas angeschwollen.



Klinischer Typus: Lupus tuberculosus tumidus (exuberans) non exedes.

In den inneren Organen wurde nichts Abnormes vorgefunden. Harn frei von pathologischen Bestandteilen.

Verlauf und Therapie.

5% Borsalbeverband.

23./III. Salvarsan 0·30 intravenös. Kopfschmerzen, Erbrechen. T. 37·6. Lokalreaktion von sehr mäßiger Intensität. Die einzelnen Knötchen wurden röter und schwollen etwas an.

26./III. Die Infiltration ist deutlich kleiner geworden. Die meisten Lupusknötchen unterliegen einer „zentralen Nekrose".

29./III. Das lupöse Gewebe unterliegt einer langsamen, aber fortschreitenden Resorption. Die Knötchen sind kleiner und flacher geworden. Diese Erscheinung tritt besonders deutlich auf den Nasenflügeln, am oberen Rande des lupösen Gewebes zutage.

2./IV. Die kleineren Lupusknötchen sind verschwunden (am oberen Rande des Infiltrats). Überall sieht man eine reiche Entwicklung von jungem Bindegewebe, welches die einzelnen Knötchen umringt und streifenweise in die dichte Fungusmasse eindringt, wodurch dieselbe in einzelne Herde geteilt wird.

3./IV. Salvarsan 0·30 intravenös. Übelgefühl, Erbrechen. T. 36·8. Lokalreaktion schwach.

10./IV. Das Infiltrat des rechten Flügels und auch auf dem Rücken der Nase schmilzt sehr allmählich ein. Bindegewebe nimmt zu.

16./IV. Das fungöse Infiltrat der Nasenspitze ist kleiner und etwas flacher geworden.

18./IV. Salvarsan 0·30 intravenös. Sehr schwache lokale und allgemeine Reaktion. T. 37·2.

25./IV. Auf dem Nasenrücken und dem rechten Flügel manifestiert sich keine weitere Besserung, nur das pilzartige Gebilde der Nasenspitze wird sehr träge resorbiert.

30./IV. Zustand ohne Veränderung.

3./V. Keine weitere Besserung sichtbar. Allgemeinbefinden sehr gut.

Lokalbehandlung mit Salizyl-Resorzin-Pyrogallussalbe. Tuberkulininjektionen.

Erfolg. Partielle Resorption des lupösen Gewebes. Sehr mäßige Besserung.

VI. Beobachtung. Anna M., 20 Jahre alt, Taglöhnerin, betrat die Abteilung den 15./IV. 1912. Die Hautkrankheit dauert schon seit 6 Jahren und wurde bisher nicht behandelt. Nichts Interessantes in Anamnesi.

Status praesens: In den zentralen Partien der rechten Wange befindet sich eine Anzahl von tiefen, rundlichen, hie und da zusammenfließenden und reichlich mit Krusten bedeckten, lupösen Herden. Nach



Beseitigung der Krusten werden vaste, ziemlich tiefe Ulzerationen sichtbar. In der zentripetalen Richtung ist die Wangenhaut narbig entartet und mit zahlreichen Lupusknötchen besät. Ulzerierte Lupusherde befinden sich auch auf der Nase — hauptsächlich an der rechten Seite — und auf der Oberlippe. Auf der Nase sind die Ulzerationen durchwegs tief. Auf der linken Wange befinden sich 2 ulzerierte, kronengroße Lupusherde. Das rechte obere Augenlid ist infiltriert, bedeutend verdi kt, hart anzufühlen, von tiefroter Farbe. Die Augenspalte ist sehr schmal. Die Schleimhaut der Oberlippe ist in ihrem Mittelteile erheblich infiltriert und verdickt.

In der rechten Handgelenkgegend befindet sich ein guldengroßer, nicht ulzerierter, tief infiltrierender Lupusherd mit Rückbildungserscheinungen in den zentralen Teilen.

Auf dem rechten Unterschenkel 2 kleine lupöse Geschwüre.

Klinischer Typus: Lupus vulgaris ulcerosus et serpiginosus (Gesicht).

Submaxillardrüsen deutlich vergrößert, Halsdrüsen tastbar. In den Lungen und im Herz keine Veränderungen. Harn frei von Albumen und Zucker.

Verlauf und Therapie.

18./IV. Salvarsan 0·30 intravenös. Mäßige Lokalreaktion. T. 36·9. Puls 90. Kein Erbrechen.

22./IV. Die Ulzerationen auf den Wangen und auf der Nase reinigen sich und füllen sich mit gesundem Granulationsgewebe. Von den Rändern her findet eine energische Epidermisation statt. Tuberkulin 1 *mg*. Keine lokale und allgemeine Reaktion.

23./IV. Auf den Wangen sind die kleineren Ulzerationen vollständig geheilt, die größeren aber zur Hälfte mit Epiderm bedeckt.

25./IV. Die Ulzerationen auf der Nase vernarben allmählich. Das Infiltrat des rechten oberen Augenlids ist bedeutend kleiner. Tuberkulin 2 *mg*. Eine sehr schwache Lokalreaktion. T. 37.

30./IV. Tuberkulin 4 *mg*. Schwache Lokalreaktion. T. 37·1. Etwas Kopfschmerzen.

3./V. Sämtliche Ulzerationen der beiden Wangen vollständig geheilt. Auf der Nase sind sie mit Epidermis schon auf einer bedeutenden Oberfläche bedeckt. Das Infiltrat ist geringer und wird ziemlich energisch resorbiert. Die Erscheinungen treten am deutlichsten auf dem rechten oberen Augenlid zutage. Jetzt hebt die Kranke dieses Augenlid fast ebenso hoch wie das linke gesunde. Das Infiltrat der Oberlippe ist fast bis zur Hälfte kleiner geworden.

4./V. Salvarsan 0·30 intravenös. Schwache Lokalreaktion. Die beiden lupösen Geschwüre des rechten Unterschenkels sind vollständig vernarbt.

7./V. Die lupösen Infiltrate der linken Wange sind fast gänzlich verschwunden. Die Ulzerationen der rechten Wange sind vernarbt und die Infiltrate sind auch in bedeutendem Maße zurückgegangen.



20./V. Tuberkulin 8 *mg*. Schwache allgemeine und lokale Reaktion. T. 37.

24./V. Die Infiltration der Oberlippe ist gänzlich verschwunden. Die Infiltrate der rechten Wange und der Nase sind viel geringer. Das rechte obere Augenlid befindet sich nun fast in normalem Zustande (nur sehr unbedeutende Verdickung).

25./V. Salvarsan 0·30 intravenös. Sehr schwache Lokalreaktion.

31./V. Die lupösen Infiltrate verschwinden allmählich.

Erfolg. Rasche Vernarbung der Ulzerationen. Zum Teil gänzliche, z. T. partielle Resorption der lupösen Infiltrate.

Wie aus dem obenangeführten zu ersehen ist, erzielte ich die verhältnismäßig besten Erfolge in den Fällen von Lupus ulcerosus et serpiginosus (I., III. und VI. Beobachtung). Hier ist vor allem auffallend die außerordentlich rasche Vernarbung der lupösen Ulzerationen und zwar der oberflächlichen. Ich stehe unter dem Eindruck, daß eine gleich energische Epidermisierung mit keiner anderen Methode erzielt werden kann. Es ist dies zweifellos das schon von anders her bekannte Verdienst des Arsenobenzols, denn mit Tuberkulin allein können — soweit mich eigene Erfahrung belehrt — keine ähnlichen Erfolge in so kurzer Zeit erzielt werden.

Es soll auch berücksichtigt werden, daß die Ulzerationen sich in den ersten 8—12 Tagen vom Beginn der Behandlung vernarbten, also in einem Zeitraum, wo die kleinen Tuberkulindosen doch noch keine deutliche Heilwirkung entwickeln vermochten.

Hand in Hand mit der Vernarbung von Ulzerationen schreitet auch die Resorption der lupösen Infiltrate. Ich konnte es feststellen, daß diese Resorption in der ersten Hälfte der Behandlungsdauer und zwar gleich nach der Heilung von Ulzerationen am energischesten stattfindet. Diese Erscheinung kann man wohl durch eine rasche Beseitigung der Superinfektion nach Epidermisierung der Ulzerationen anstandlos erklären. Dann weicht anscheinlich die akutentzündliche Infiltration und das Ganze des Infiltrats wird viel geringer, flacher und weicher. In der zweiten Hälfte der Behandlung aber ist die Salvarsanwirkung — als eines displastischen Mittels — viel weniger ausgesprochen (nach der 3. und 4. intravenösen Injektion). Hier — soweit ich es beurteilen kann — rückt das Tuberkulin in



den Vorderplan. Es soll jedoch in verhältnismäßig großen Dosen angewandt werden, um eine starke Lokalreaktion zu bewirken, denn nur in diesem Falle kann eine weitere Resorption des lupösen Gewebes zu erwarten sein. Als Illustration führe ich meine III. Beobachtung an (Apolonie W., Dauer der Behandlung 9 Wochen), wo ich Erfolge, die fast mit vollständiger Heilung grenzen, erzielte (wenigstens in klinischer Hinsicht).[1]) Daß es aber — sogar bei großen Tuberkulindosen — nicht immer so vorgeht, das kann man wohl aus der I. Beobachtung leicht ersehen. In diesem Falle wurden die lupösen Infiltrate nur in den zentripetalen Wangenpartirn total resorbiert (oberflächliche Infiltration), in den zentrifugalen aber, wo das Infiltrat tief und ziemlich hart war, fand nur eine partielle Resorption statt. Diese erreichte nur eine gewisse Grenze und verblieb dann — trotz weiterer Anwendung von großen Tuberkulindosen — in statu quo. Was nun die VI. Beobachtung anbetrifft, so ist sie — soweit man es heute beurteilen kann — in ihrem Verlauf der I. Beobachtung am meisten analog. Übrigens ist es noch schwer etwas sicheres über diesen Fall zu sagen, da die Behandlungsdauer unbedingt zu kurz war.

Jetzt gehe ich zu dieser klinischen Gestalt des Lupus über, welche wir Lupus tuberculo-ulcerosus nennen (Fall III [linker Arm] und IV). Auch bei dieser Gestalt kann die Wirkung der Salvarsan-Tuberkulinmethode als günstig bezeichnet werden. Auch hier tritt in den Vordergrund die keratoplastische Wirkung. Es soll aber eingestanden werden, daß die displastische sich auch als nicht gering erwiesen hat. So z. B. vernarbten kleinere Ulzerationen am 6. bis 7. Tage nach Beginn der Behandlung, also nach einer Injektion von 0·30 Arsenobenzol und 0·5 *mg* Tuberkulin. Gleichzeitig konnte man auch eine nennenswerte Resorption der Lupusknötchen feststellen (IV. Beobachtung). Als Endresultat wurde überall eine deutliche Besserung erzielt. Der große Herd am linken Arm (Fall III) hat sich in unerhörter Weise ohne irgendwelche Lokalbehandlung gebessert. In Fall IV erachte ich die Nasenspitze und den linken Flügel als geheilt (in klinischer Hinsicht). Auf dem

[1]) Diese Beobachtung ist übrigens noch nicht abgeschlossen und verbleibt in weiterer Behandlung.



rechten Nasenflügel wurde eine sehr große Besserung erreicht. Außerdem will ich noch hinzufügen, daß die Behandlung des IV Falles unbedingt eine zu kurze war und darum als ungenügend bezeichnet werden muß.

In der IV. Beobachtung lenkt unsere Aufmerksamkeit der Modus des Verschwindens vieler Lupusknötchen. Ich beobachtete nämlich, daß indem die Mehrzahl der Lupusknötchen durch eine direkte Resorption en masse allmählich verschwindet, in anderen Fällen dieser Resorption eine zentrale Nekrose vorangeht, welcher dann ein sehr rasches Schwinden der Knötchen folgt. Ich bin geneigt diese zentrale Nekrose der Lupusknötchen der Wirkung des Salvarsans zuzuschreiben, denn dieselbe Erscheinung beobachtete ich auch im Falle V, welcher ausschließlich mit Arsenobenzol behandelt wurde.

Die verhältnismäßig geringste therapeutische Wirkung entwickelte die in Rede stehende Methode im Falle von nicht ulzeriertem Lupus: Lupus non exedens tuberculosus et tumidus (Beobachtung II). Hier verschwanden vollständig nur die kleineren einzelnen Lupusknötchen, wogegen die ganze Masse des Lupusinfiltrats nur einer partiellen Resorption unterlag (vergl. den Verlauf dieser Beobachtung). Ich muß aber gleich bemerken, daß ich diesen Fall als einen überhaupt sehr schweren für Heilung auch bei Anwendung aller anderen Methoden bezeichnen würde. Im gegebenen Falle also überzeugte mich diese Beobachtung, daß die Herxheimer-Altmannsche Methode eine nicht geringe displastische Wirkung ausübt. Eine solche Besserung könnte bei der Tuberkulintherapie allein sicher nicht erzielt werden (wenigstens in so verhältnismäßig kurzer Zeit). Ähnliche Resultate habe ich nur bei Injektionen von 10% Kalomel erlebt.

Dieser Beobachtung möchte ich zur Seite stellen Fall V, eine ebenso nicht ulzerierte Gestalt von Lupus vulgaris (Lupus tuberculosus tumidus-exuberans), wo versuchsweise ausschließlich Arsenobenzol verabreicht wurde. Den 3 intravenösen Salvarsaninjektionen — jede à 0·30 — folgte eine partielle Resorption des lupösen Gewebes. Die Besserung erreichte aber nur eine gewisse Höhe und weiter schritt sie nicht. Ich hatte den Eindruck, daß die weitere und ausschließliche Arseno-



benzolbehandlung den eigentlichen Heilungszweck verfehlt und deshalb ging ich bei dieser Kranken zu anderen therapeutischen Methoden über. Diese Beobachtung beweist jedoch, daß man bei der Behandlung des Lupus vulgaris auf das Arsenobenzol als auf ein displastisches Mittel unbedingt rechnen kann, daß man aber seinen Wert in dieser Richtung hin nicht überschätzen darf. Der Vergleich dieser Beobachtung mit Fall II belehrt auch, daß die displastische Wirkung des Salvarsans durch Kombination mit Tuberkulininjektionen wesentlich gesteigert werden kann. Es erwies sich dann, daß Fall II, der therapeutisch viel schwieriger zu beeinflussen war, jedoch einer größeren Besserung entgegen ging als Fall V.

Im Falle V möchte ich noch die Aufmerksamkeit lenken auf die Erscheinungen der zentralen Nekrose, welche der Resorption von Lupusknötchen oft vorausging. Diesem Ergebnis wurde schon bei Besprechung des Falles IV Erwähnung getan (siehe oben).

Zuletzt muß ich noch die ausgezeichnete Wirkung der Salvarsan-Tuberkulinmethode auf den Verlauf des Lupus vulg. der Schleimhäute erwähnen (Fall I). Hier wurde in kurzer Zeit eine fast vollständige Heilung ohne irgendwelcher Lokalbehandlung erzielt. Ich muß aber auch zugestehen, daß ich eben bei dem Lupus vulg. der Schleimhäute (besonders der Nase) auch sehr schöne Erfolge ausschließlich mit der Tuberkulinmethode erlebt habe. Daß auch ein sehr ausgebreiteter Lichen scrophulosorum sehr rasch (in ca. 18 Tagen) verschwand, wurde schon bei der Beschreibung der entsprechenden Beobachtung (I) erwähnt.

Jetzt will ich nur in Kürze auf die Methode selbst zu sprechen kommen.

Das Arsenobenzol wurde nur intravenös fast ausschließlich in Dosen von 0·30 injiziert. Ursprünglich applizierte ich dieses Mittel je 9—12 Tage, später jedoch wurden die Injektionen je 4 Wochen ausgeführt. Ich hatte den Eindruck gewonnen, daß die öfteren Salvarsaninjektionen keine Beschleunigung der Lupusheilung verursachten. Im Gegenteil, es schien mir, daß die Resorption des lupösen Gewebes verhältnismäßig schneller fortschreitet, wenn dieses Mittel seltener angewandt wird —

vorausgesetzt, daß Tuberkulin in energischen Dosen im Zeitraume zwischen zwei Arsenobenzolinjektionen verabreicht wird. Ich glaube auch, daß eine Dosis von 0·30 Arsenobenzol vollkommen ausreichend ist. Die Kranken vertrugen das Salvarsan im allgemeinen gut. Nur im Fall II traten Erscheinungen von Intoleranz bei der 3. und 4. Injektion auf. Diese Erscheinungen brachen auf ganz unerwartet während der Ausführung der Injektion und bestanden in intensiver Errötung des Gesichtes. des Halses, des Rumpfes und der oberen Extremitäten, sowie in leichter Anschwellung der Augenlider. Die Haut wurde feucht und die Schweißabsonderung sichtbar reichlich. Diese Erscheinungen waren mit Hitzgefühl, Atemnot, Angstgefühl und Kopfdruck verbunden. Der Puls war beschleunigt (ca. 100) und ziemlich weich. Diese Symptome dauerten 2—4 Minuten und verschwanden spurlos. Am folgenden Tage konnte man auf der Haut des Rumpfes und der Arme reichliche kleinste Blutaustritte (Hämorrhagien, Petechien) feststellen. Ich glaube, daß diese Symptome große Analogie mit anaphylaktischen Erscheinungen haben.

Was nun das Tuberkulin anbetrifft, so bin ich — wie ich es schon oben betont habe — Anhänger der Anwendung von größeren Dosen in längeren Zeitabschnitten. Dieser modus procedendi gab mir immer bessere Resultate als die Methode von kleineren aber öfteren Dosen. Die Größe der Dosis und die Häufigkeit der Injektionen kann man bei genauer Beobachtung des allgemeinen Zustandes der Kranken und bei genauem Messen der Temperatur leicht beurteilen. Die schon erworbene Erfahrung spielt dabei eine große Rolle.

Schlußfolgerungen.

1. Die Salvarsan-Tuberkulinmethode gibt bei Behandlung des Lupus vulg. die verhältnismäßig besten Resultate in den ulzerierten Formen, indem sie eine rasche Vernarbung hervorruft.

2. Ihre Wirkung auf das lupöse Gewebe ist sehr evident. Manche Infiltrate schwinden vollständig, andere unterliegen einer partiellen Resorption.

3. Die Herxheimer-Altmannsche Methode soll zur Kategorie der Hilfsmethode bei der Behandlung von Lupus vulgaris gerechnet werden.

4. Man sollte nicht versäumen, sie mit anderen schon erprobten Behandlungsmethoden zu kombinieren.

Über abortive Behandlung der Gonorrhoe, insbesondere der hinteren Harnröhre.

Von

Dr. **Carl Cronquist** (Malmö).

In demselben Maße, als die Gonorrhoe als eine schwere Krankheit von großer sozialer Bedeutung anerkannt worden ist, haben sich die Bestrebungen immer mehr geltend gemacht, womöglich die Kranken schon im ersten Beginn der Krankheit zur Behandlung zu bekommen, teils um dem Weiterverbreiten der Krankheit kräftiger vorbeugen zu können, teils um die Kranken vor den ihre künftige Gesundheit sowie insbesondere ihre Zeugungsfähigkeit gefährdenden Komplikationen mit größerer Aussicht eines Erfolges schützen zu können. Und der Gipfel solcher Bestrebungen wird von der abortiven Behandlung gebildet.

Obwohl die Meinungen über diese Behandlung noch jetzt nicht übereinstimmend sind, so steht es jedoch ohne allem Zweifel fest, daß eine solche Behandlung nicht nur möglich ist, sondern daß sie sogar recht häufig gelingt, vorausgesetzt, daß die Fälle genau ausgewählt werden. Der Mißerfolg so vieler Autoren bei ihren Abortivversuchen hat sicher zum allergrößten Teil darin seinen Grund, daß sie zu weit vorgeschrittene Fälle in Behandlung genommen haben. Und man hat wohl das Recht zu hoffen, daß Hand in Hand mit einer verbesserten Aufklärung die Fälle sich mehren sollen, die für abortive Behandlung geeignet sind. Die meisten der günstigen Erfolge habe ich wenigstens bei solchen Individuen erzielt, die



schon früher wegen Gonorrhoe in Behandlung gestanden oder gar eine gelungene Abortivkur durchgemacht hatten.

Die Abortivkuren werden bekanntlich nach zwei verschiedenen Prinzipien ausgeführt, entweder durch Einspritzungen gonokokkentötender Flüssigkeiten in die Harnröhre (zuerst Höllensteinlösungen [Welander], jetzt meist Silberweißverbindungen [Welander, Ahlström, Blaschko u. a.]) oder durch Spülungen der Urethra ant. mit großen Mengen schwacher Kalium permangan.-Lösungen nach Janet. Letztere werden freilich nunmehr wohl niemals in der ursprünglich von Janet angegebenen Art und Weise ausgeführt (3 mal täglich mit 5 stündigen Intervallen), weil sie in der allgemeinen ärztlichen Praxis ziemlich schwer durchzuführen ist. Die Erfahrungen über die Methode beziehen sich also meistens auf der vielleicht nicht belanglosen Modifikation der Methode, daß nur zweimal täglich gespült wird. Dies gilt ganz besonders von den eingehenden Untersuchungen des verstorbenen schwedischen Venereologen, Prof. Magnus Möller, welcher im Jahre 1904 (Arch. für Derm. und Syphl. Bd. LXXI) auf Grund von 262 eigenen Fällen die beiden Methoden vergleicht und dabei der ersteren (Protargol nach Welander) entschieden den Vorzug gibt. Ich bin derselben Ansicht. Meiner Meinung nach kann sogar nur die Silberinjektionsmethode in dieser oder jener Form als eine Abortivkur sensu strictiori bezeichnet werden, weil es nur mit ihr gelingen kann, eine Gonorrhoe in wenigen Tagen zu kupieren. Mit den Spülungen nach Janet dagegen nimmt die Behandlung immer längere Zeit in Anspruch; bei mißgelungener Abortivierung geht die Kur unmerklich in eine gewöhnliche Spülungsbehandlung über, so daß es überhaupt schwer wird die Grenze zu bestimmen, wo man die Kur noch als eine abortive bezeichnen soll.

In den Jahren 1903 und 1904 hat Engelbreth (Monatshefte für prakt. Derm. Bd. XXXVI und XXXIX) ein neues Abortivverfahren (Spülungen der Urethra ant. mit größeren Mengen schwacher Höllensteinlösungen) angegeben. Engelbreth scheint mit seiner Methode sehr gute Resultate erzielt zu haben. Ich besitze über dieselbe keine eigene Erfahrung, weil ich mit den Erfolgen der Abortivierung mit Albargin so zufrieden war, daß ich wenig geneigt war, diese Methode zu verlassen. In einer anderen Hinsicht aber wage ich auf Grund eigener Erfahrungen der Engelbrethschen Arbeit die Bedeutung eines entschiedenen Fortschrittes zu bezeichnen, nämlich betreffs der Indikationsstellung.

Engelbreth stellt für das voraussichtliche Gelingen einer Kur u. a. folgende Forderungen auf: 1. es darf keine Entzündung des Orificium urethrae bestehen und

2. die erste Harnportion darf **nicht trüb**, sondern muß **klar mit Flocken** sein.

Diese beiden Indikationen habe ich auch für die von mir noch jetzt bevorzugte Albarginabortivkur in Anspruch genommen und glaube behaupten zu können, daß sie von großer Bedeutung für das Gelingen der Kur sind.

Die von mir angewendete Methode werde ich hier kurz skizzieren, da sie sich in einigen Hinsichten von den von anderen befolgten unterscheidet.

Ich verwende immer 2% Wasserlösungen von Albargin, die am liebsten lauwarm eingespritzt werden sollen.

Die Kur wird in zwei bis vier Séancen vorgenommen. Die beiden ersten Séancen müssen schon am ersten Behandlungstage vorgenommen werden; die beiden übrigen, wenn solche nötig sind, kommen auf dem nächsten. Zwischen zwei Séancen müssen am liebsten wenigstens 8 Stunden verfließen. Es liegt auf der Hand, daß der Zeitintervall auch nicht zu groß werden darf; die dritte Injektion muß früh am folgenden Tage erfolgen.

Jede Séance besteht aus zwei unmittelbar nach einander folgenden Einspritzungen von je 5 Min. Dauer, die ich selbst vornehme. Nicht ganz selten reicht es mit zwei solchen Séancen aus, die aber dann mit einem Zwischenraum von nur 8 Stunden vorgenommen werden müssen.

Um die Schleimhaut nicht noch mehr zu irritieren, nehme ich während der Behandlung keine mikroskopischen Untersuchungen vor, sondern beginne mit solchen zuerst 24 Stunden nach der letzten Injektion.

Nur wenn die Sekretion ganz gering, rein schleimig ist und die Gonokokken spärlich, zum großen Teil in Epithelzellen liegend, sind, beschränke ich mich auf zwei Séancen. (Das zu untersuchende Sekret wird niemals aus der Urethra herausgepreßt, sondern immer mit dem Welanderschen Urethrallöffel herausgeholt.) Mehr als vier Behandlungen werden nur ausnahmsweise vorgenommen, weil ich glaube bei früheren Versuchen beobachtet zu haben, daß, wenn es nicht binnen dieser Zeit gelungen ist, alle Gonokokken zu töten, so gelingt die Abortierung überhaupt nicht.



Eine Zusammenstellung der Resultate der in dieser Art und Weise während der letzten 3 Jahren behandelten Fälle ergibt 82 % positive Erfolge.

Gelingt es also mit der abortiven Silberinjektionsmethode sehr oft binnen sehr wenigen Tagen eine Kur zum Abschluß zu bringen, so ist auf der anderen Seite ihr Wirkungskreis ziemlich beschränkt, und man kommt in der Tat nicht sehr oft in die Lage, eine solche Abortivkur vornehmen zu können, weil leider noch nur wenige Patienten sich früh genug zur Behandlung einstellen.

Die andere Methode, die Janetkur, besteht, wie bekannt, darin, daß die Urethra ant. unter niederem Drucke mit schwachen Lösungen (1 : 10.000 — 1 : 5.000) von Kalium permang. 1—2 mal täglich ausgespült wird. Werden mit dieser Methode im allgemeinen nicht so schnelle Heilungen erzielt wie mit der jüngst erörterten, so sind aber zum Ersatz die Indikationen nicht so eng. Man kann hier auch in etwas vorgerückteren Stadien der Krankheit auf ein günstiges Resultat hoffen. Ich bin auch mit dieser Methode sehr zufrieden. Von größtem Gewicht ist aber, daß man hier den Patienten jeden Tag untersuchen kann und so schon die ersten Anzeichen eines Übergreifens des Prozesses auf die hintere Harnröhre wahrnehmen kann, was, wie gleich auseinander gesetzt werden soll, von eminenter Bedeutung ist.

Ist es schon bei der Behandlung der Urethritis ant. von großem Gewicht, sowohl im Interesse des Individuums als der Gesellschaft, die Krankheit so schnell wie möglich zur Heilung zu bringen, so ist dies um so mehr der Fall, wenn wir es mit einer Urethritis post. zu tun haben. Dann hängt ja die Gefahr einer Komplikation jeden Augenblick als das Schwert Damokles' über dem Kopf des Kranken. Es muß die erste Aufgabe der Behandlung sein, diese Gefahr womöglich zu beschränken. Dies ist allerdings meist nicht so leicht. Teils ist es im allge-



meinen im Beginn nicht möglich, gegen die Krankheit ernstlich einzuschreiten, teils gelingt es nicht immer leicht, sie von den angegriffenen Partien wieder zu vertreiben. Auf jeden Fall muß man dabei sehr vorsichtig vorgehen. Denn während der Exspektation sowie während der Behandlung, bis diese so weit gediehen ist, daß die zweite Harnportion wieder zur Norm zurückgekehrt ist, besteht die Gefahr fort, daß eine Komplikation eintreten kann, die die künftige Gesundheit des Kranken bedroht.

Nur durch eine augenblickliche Beseitigung der Urethritis posterior wäre es möglich, der Gefahr der Komplikationen zu entgehen; nur eine wirklich abortive Behandlung der Urethritis post. vermäge sie mit Sicherheit abzuwehren. Eine solche Behandlung ist nun in der Tat möglich. Aber nur unter ganz bestimmten Bedingungen, die allerdings nicht immer leicht herbeizuführen sind.

Seit etwa $2^1/_2$ Jahre bediene ich mich in geeigneten Fällen eines Verfahrens, die Urethritis post. abortiv zu behandeln, welches mir sehr gute, ich wage sogar zu sagen ausgezeichnete Resultate geliefert hat und welches ich mir daher gestatten werde, hier zu beschreiben. Zufolge der sehr knappen Indikationen, die für die Methode aufgestellt werden müssen, wird man freilich, wie schon jüngst angedeutet wurde, ziemlich selten geeigneten Fällen begegnen. Zum Ersatz aber ist der Erfolg, bei richtiger Auswahl der Fälle und richtiger Ausführung der Behandlung ein um so glänzender: 100% günstige Resultate.

Die erste Vorbedingung für die Anwendung der Methode ist, daß die Behandlung gleich bei dem **ersten** klinischen Auftreten der Urethritis posterior einsetzen muß. Es geht hieraus hervor, daß man vom Beginn der Krankheit den Patienten jeden Tag untersuchen muß, und zwar aus Gründen, die gleich unten erörtert werden sollen, stets in der Morgensprechstunde. Sobald die zweite Harnportion auch nur eine Andeutung einer Trübung aufweist, hat die Behandlung zu beginnen. Ein Aufschieben der Behand-



lung nur 5—8 Stunden — z. B. um bei sehr unbedeutender Trübung durch eine erneuerte Untersuchung die Diagnose zu sichern — kann für das Resultat verhängnisvoll werden.

Es kommen daher eigentlich nur diejenigen Fälle, die von vornherein mit großen Kalium permangan.-Spülungen der vorderen Harnröhre behandelt werden, für die abortive Behandlung einer gonorrhoischen Urethritis post. in Betracht.

Die Behandlung besteht einfach in Spülungen der ganzen Urethra — ant. wie post. — à la Janet mit anfänglich sehr schwachen Lösungen von Kalium permanganicum. Bei den Spülungen muß aber eine gewisse Methodik genau befolgt werden.

Nur kleine Mengen Flüssigkeit, 100—150 bis höchstens 200 *ccm*, dürfen auf einmal in die Blase hineinlaufen; die Lösung wird dann gleich vom Patienten entleert und wieder etwa die gleiche Menge eingespült usw., bis insgesamt 2 Liter verbraucht sind. Dies aus zwei Gründen. Einesteils um eine ausgiebigere Ausdehnung der Blase und einen dadurch entstandenen stärkeren intravesikalen Druck zu vermeiden, der vielleicht schon bei der ersten Séance einige Gonokokken in die Ausführungsgänge der Prostata oder in die Duct. ejaculat. hineinpressen konnte. Dann aber werden die im Beginn der Behandlung angewendeten sehr schwachen Lösungen vom Harn sehr bald dekomponiert, was sich bei dem beschriebenen Verfahren nur bei den ersten Reprisen geltend macht; später behält die Lösung bis zu ihrer Entleerung ihre Farbe bei. In dem Maße, als die Behandlung fortschreitet, können auch die Spülmengen erhöht werden.

Die Spülungen müssen zweimal täglich vorgenommen werden und dies schon am ersten Behandlungstage. Daher die Forderung, daß die Patienten stets in der Frühsprechstunde erscheinen müssen. Dies ist die zweite Hauptbedingung für die Behandlung; ihr muß ebenso absolut nachgekommen werden wie der ersten.

Die zweite Spülung muß natürlich so spät wie möglich erfolgen, um größere Zeitintervallen zu vermeiden. Es pflegt aber doch sehr gut zu gehen, wenn man sie um 5—6 Uhr nach-

mittags vornimmt, wenn nur die nächste Morgenbehandlung um 8—9 Uhr früh erfolgen kann.

Die Stärke der Lösung muß im Beginn sehr niedrig sein und nur sehr langsam erhöht werden. Man beginnt mit einer Lösung von 1 : 10.000 und bleibt bei dieser Stärke am liebsten die beiden ersten Tage. Am dritten Tage kann man sie auf 1 : 8000, am vierten auf 1 : 6000 erhöhen. Ist man in dieser Weise am Morgen des fünften Behandlungstages bis 1 : 5000 gelangt, so kann man mit der Konzentration schneller steigen, so daß man bei jeder Séance die Stärke erhöht (1 : 4000 — 1 : 3000 — 1 : 2000). Wenn man eine Konzentration von 1 : 2000 erreicht hat, brauchen die Spülungen nur einmal täglich vorgenommen zu werden und man kann die Stärke der Lösung noch bis 1 : 1000 erhöhen. Die Behandlung wird dann unter Kontrolle des Mikroskopes in der gewöhnlichen Weise zu Ende geführt.

Wenn den aufgestellten Indikationen genau entsprochen wird — Einsetzen der Behandlung beim **ersten** klinischen Zeichen eines Übergreifens auf die Urethra post. — und wenn die Behandlung genau, sowie ich sie beschrieben habe, ausgeführt wird — vor allem **jeden** Tag, auch am ersten, **zwei Spülungen** — habe ich wenigstens bisher ein Mißlingen der Kur nicht erlebt, wohl aber, sobald ich in dieser oder jener Hinsicht den hier besonders hervorgehobenen Hauptforderungen nicht nachgekommen war.

Der Erfolg der Behandlung ist ein überaus rascher. In den allermeisten Fällen ist die zweite Harnportion schon bei der zweiten Séance wieder völlig klar.

Es scheint auch, als ob die Behandlung der ganzen Harnröhre eine besonders günstige Einwirkung auf den Krankheitsprozeß der Urethra ant. ausübe, viel kräftiger als die Behandlung der vorderen Harnröhre allein. Ein sehr gewöhnliches Vorkommnis ist nämlich, daß der Harnstatus vor der Behandlung „I trüb II trüb“ und nach der ersten Abortivséance



„I klar mit Fäden II klar" ist; trotzdem, daß die Lösung bei dieser viel schwächer war als die früher für die vordere Harnröhre angewendete.

Aus der IV. Abteilung des Kommunehospitals und dem dermatologischen Laboratorium der Universität in Kopenhagen.
(Oberarzt Dr. C. Rasch, ehem. Direktor der Abteilung.)

Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

Von

Privatdozent Dr. **Poul Haslund**.

(Hiezu Taf. XX—XXXII.)*)

I.

„. . . . was Psoriasis ist, weiß bis heute noch kein Mensch."
Auspitz 1878.

Ungefähr ein Menschenalter ist verstrichen, seitdem Auspitz den Mut hatte, die Kenntnis der damaligen Zeit von einer der am häufigsten vorkommenden und scheinbar typischesten Hautkrankheiten in diesem kurzgefaßten und bündigen Ausspruch zusammenzufassen. Und er fügte hinzu: „Also warten wir". Ein Menschenalter haben wir gewartet und es scheint, als ob wir leider noch eine geraume Zeit warten sollen. Das Negative, dem Auspitz einen so treffenden Ausdruck gab, präzisiert noch immer unser Wissen über das innerste Wesen der Psoriasis. Jeder Versuch, die herrschenden Anschauungen zu einem einigermaßen harmonischen Ganzen zu sammeln, wird dies zeigen. Man frage nur dieses oder jenes Handbuch oder Lehrbuch, um zu dieser Erkenntnis zu kommen.

Die Ätiologie und immer wieder die Ätiologie steht als das große Fragezeichen hinter der Psoriasis. Wenn jedoch selbst die besten Kliniker sich begnügen mußten — in günstigen Fällen — mit ein paar vermuteten Ursachsmomenten in Ver-

*) Die Tafeln erscheinen mit dem Schlusse der Arbeit im nächsten Hefte.



bindung mit einem vererbten, angeborenen X; wenn das Experiment, das selbstverständlich auch in vergangener Zeit, mit genau so geringem Erfolg wie jetzt in Gebrauch gewesen ist, uns ebenfalls nicht auf die Spur gebracht hat, dann wendet man sich unwillkürlich an die pathologische Anatomie, um doch wenigstens hier Aufklärung zu finden. Und doch zeigt eine Untersuchung des bisher in dieser Richtung Erschienenen bei weitem kein gleichartiges Bild, sondern eher dieselbe bunte Verwirrung, die auch die Klinik kennzeichnet.

Was der Grund zu den Abweichungen auf histologischem Gebiete sein kann, erscheint auf den ersten Blick nicht klar. Es zeigt sich jedoch bald, daß die Nichtübereinstimmungen mehr in der Deutung der gefundenen Veränderungen als in abweichenden Befunden wurzeln. Das histologische Bild der Psoriasis ist in Wirklichkeit so wenig kompliziert, daß sich hier eine Einigkeit erreichen lassen müßte. Was trägt denn die Schuld, daß man sich bisher noch nicht auf eine gemeinsame Anschauung wenigstens betreffs der Histologie einigen konnte? Woran liegt es, daß so entgegengesetzte Auffassungen zu Worte kommen und sich nebeneinander halten konnten, daß wir genötigt werden, die eine oder die andere für Mißdeutungen von an und für sich gleichartigen Bildern zu halten? Sicherlich hat auch hier der Mangel an Kenntnis der Ätiologie zum großen Teil den freien Blick auf die Sache gehemmt. Man kann sich nicht dem Eindruck entziehen, daß das Resultat der mikroskopischen Untersuchung von einer im voraus gefaßten Meinung über die Natur und die Ursachen des Leidens beeinüußt wurde, was nicht hinderte, daß in vieler Beziehung richtig gesehen und sogar selbst die kleinsten Abweichungen von der Norm richtig erkannt wurden. Andere sind — vielleicht unbewußt — dazu gekommen, Licht und Schatten ungleich zu verteilen, sie haben sich an nebensächlichen Dingen versehen und haben Andere und Wichtigere in den Hintergrund geschoben. Von Allen, die an ihre Aufgabe mit einer fertigen Meinung über Psoriasis herangetreten sind, gilt es, daß sie den empfangenen Eindrücken nicht unbefangen gegenüber stehen konnten. Hier wie überall, wo im voraus kein sicheres Wissen besteht, ist Unbefangenheit eine unabweisbare Forderung.

Noch ein anderer Umstand kann die volle Erkenntnis des Eigentümlichen der histologischen Veränderungen beeinträchtigt haben: Die Psoriasis ist wohl eine chronische Hautkrankheit, aber es darf nicht vergessen werden, daß jeder einzelne Fleck eine Entwicklung durchläuft, ein Anfangs- und Höhestadium hat, um nach kürzerem oder längerem Bestehen eine, häufig sehr langwierige Umbildung in rückläufiger Richtung durchzumachen. Dies scheint jedoch den Untersuchern, soweit ihre Beschreibungen schließen lassen, nicht immer klar gewesen zu sein.

Die meisten Verfasser geben keine Aufschlüsse über ihr Material; andere tun es zwar, haben sich aber damit begnügt, ein paar oder ganz wenige Fälle zu untersuchen, mit denen als Ausgangspunkt es unstatthaft oder wenigstens in hohem Grade gewagt erscheint, gemeingültige Schlüsse über das anatomische Aussehen des Leidens mit daraus folgenden theoretischen Erwägungen über dessen Natur und Sitz zu ziehen. Andere wiederum haben wohl mit einem reichlicheren Material gearbeitet, aber in der Befürchtung nicht das reine, unentstellte Bild frei von allen sekundären Veränderungen erkennen zu können, haben sie sich ausschließlich an die frühen oder allerfrühesten Stadien der Krankheit gehalten, unter der Voraussetzung und in der Hoffnung hier — und nur hier — entscheiden zu können, wo der Prozeß seinen Ausgangspunkt nimmt. Einzelne schließlich haben die Psoriasis histologisch studiert, von dem ersten, gerade eben sichtbaren und erkennbaren Punkt auf der Haut angefangen bis zum voll entwickelten Fleck und zur Effloreszenz im Rückgang, wie auch die mehr oder weniger deutlichen Spuren, die noch kürzere oder längere Zeit zurückbleiben. Doch selbst dies brachte die Diskussion über die vorhandenen Veränderungen in der Haut und ihre Bedeutung nicht zum Schweigen. Indessen sollte es die Pflicht eines jeden sein, der es übernimmt eine selbständige und erschöpfende Untersuchung der Histologie eines einzelnen Leidens vorzunehmen, gleichzeitig genügende Aufschlüsse über das Material zu geben, wie viel und was unteruntersucht worden ist, woher es stammt und wie es behandelt wurde. Nur hierdurch erleichtert man den Nachfolgern die nun häufig schwierige Arbeit der Beurteilung dessen, was mit gro-

ßerer oder geringerer Autorität vorgebracht wurde, ohne aber auf ein hinreichendes Material basiert zu sein.

Der Mangel an Kenntnis von dem Wechsel des Bildes in den verschiedenen Stadien des Prozesses und die Abhängigkeit von dieser oder jener Auffassung der Ätiologie oder Pathogenese des Leidens sind vielleicht die wesentlichsten Faktoren, die zur Erhaltung der Uneinigkeit über die Art der anatomischen Veränderungen bei Psoriasis beigetragen haben. So sollte es nicht sein. Es ist klar, welche Bedeutung gerade eine gleichartige Auffassung dieses Punktes für die Pathogenese des Leidens und dadurch indirekt für die Ätiologie haben muß, also mit einem Wort für unsere Kenntnis von der Natur der Psoriasis. Aber die läßt sich nur durch eine hinreichend umfassende Untersuchung der Krankheit auf ihren verschiedenen Entwicklungsstufen erreichen. Und nur durch einen vollständig vorurteilsfreien Blick, frei von allen vorausgefaßten Meinungen über Natur und Sitz der Veränderungen, wird man erwarten können gerade die primären, ursprünglichen Läsionen richtig zu erkennen und dann die weiteren Veränderungen nach ihrem richtigen Wert beurteilen.

II.

„. . . but on almost every point „Tot homines quot sententiae“ is true, and there is still room for the next generation of ardent histologists to investigate and theorise.“ Radcliffe Crocker 1905.

In den 60ern des vorigen Jahrhunderts begann der Streit darüber, wo die für Psoriasis charakteristischen Veränderungen ihren Sitz haben, in der Epidermis oder im Korium. Und mit der Uneinigkeit hierüber folgte — notwendigerweise für die Auffassung der damaligen Zeit — die Frage, welcher Natur die Veränderungen wären, Entzündung — vorsichtiger ausgedrückt entzündungsähnlicher Prozeß (Hebra sen.) — oder Hyperplasie. Ungefähr gleichzeitig erschien die erste bedeutendere histologische Arbeit über die Krankheit, von Wertheim. Er sieht in ihr das Resultat einer Stase, die auf ein nicht näher bekanntes Zirkulationshindernis zurückzuführen ist, und läßt sogar die

Möglichkeit eines parasitären Ursprungs durchscheinen. Später wies Unna nach, daß Stase niemals solche Wirkungen hervorzubringen imstande ist, wie von W. angenommen wurde.

Seit den 70er Jahren nehmen die Untersuchungen schnell zu und in dieser Zeit ist keine geringe Arbeit in Versuchen zur Lösung der Frage niedergelegt. Aber ganz unnütz würde es sein, hier wiederum alles dies durchzugehen. Was vor dem Jahre 1888 liegt, darüber gibt Ries's gründliche Arbeit vorzügliche Auskünfte. Ebenfalls gibt Ludw. Nielsen in seiner Monographie eine erschöpfende Darstellung der wechselnden Anschauungen. Es muß genügen, einige Arbeiten herauszugreifen, welche entscheidende Bedeutung gehabt haben und so zu sagen Merksteine auf dem Wege bilden.

Zu den frühesten und ausführlichsten Beschreibungen der histologischen Veränderungen bei Psoriasis gehören die Neumanns. Etliche Male hat er die Frage in Bearbeitung genommen und scheint sich auch auf ein recht umfassendes Material zu stützen; an einer Stelle berichtet er u. a., die verschiedenen Formen bei 14 Patienten untersucht zu haben. N. kommt bald zu dem Resulat: Psoriasis sei als eine, sowohl an die Papillen als auch an die oberen Koriumschichten geknüpfte Entzündung mit nachfolgender sehr bedeutender Verdickung des Epithels aufzufassen. Die Proliferation des Epithels ist übermächtig, herbeigeführt durch eine sehr lebhafte Zellneubildung, nicht nur zwischen den zylinderförmigen Zellen, die in 2 · 3 – 4-Reihen über einander gefunden werden, sondern auch tiefer in den interpapillaren Fortsätzen. Die Keratohyalinbildung nimmt schnell zu. Ähnliche produktive Veränderungen gehen in den Haarbälgen und Talgdrüsen vor sich. Die Hyperämie gehört nach N. mit zu dem Grundwesen des Leidens, und die hieraus folgende stärkere Zufuhr von Ernährungsflüssigkeit bedingt wieder die Hypertrophie von Epidermis und Korium, sowie die Proliferation in den Gefäßen. Alle Momente, schließt Neumann, welche Hyperämie in der Haut hervorrufen, sind auch imstande den Ausbruch der Krankheit bei Personen zu begünstigen, die zu Psoriasis disponiert sind.

Hier haben wir schon alle die wesentlichsten Charakterzüge in dem histologischen Aussehen des Leidens. Die Deutung derselben hat später mehrmals gewechselt, aber in langer Zeit haben die Verfasser nichts Neues von Bedeutung hinzuzufügen gehabt. Indem Neumann die Psoriasis als einen Entzündungsprozeß im Bindegewebe mit daraus folgenden Veränderungen im Epithel auffaßt, gibt er seine Zustimmung zu Anschauungen, die schon lange vorher von Simon und Rokitansky aufgestellt worden waren. Rindfleisch schließt sich dem an, in seiner Definition des „squamösen" Exanthems als einer entzündungsartigen Hyperplasie.



Zu einer ganz entgegengesetzten Auffassung kamen ungefähr gleichzeitig Robinson, Jamieson und Thin. Diese legen sämtlich das Hauptgewicht auf die Zunahme des Epithels und sehen die Gefäßveränderungen und Zelleninfiltration als sekundär an. Robinson hat augenscheinlich mit einem großen Material gearbeitet und verfolgt den Prozeß von seiner ersten sichtbaren Spur bis zu seinem Abschlusse. Die Epithelverdickung ist eine reine Hyperplasie ohne Veränderung des Charakters der Zellen; sie erstreckt sich bedeutend weiter in die Schnitte, als es sich mit dem bloßen Auge vermuten läßt. Gefäßerweiterung, Ödem und Infiltration in den oberen Schichten des Bindegewebes, die immer am stärksten im Zentrum ausgesprochen sind, können nicht gleichzeitig mit der Hyperplasie im Rete Malpighii beginnen, denn sie erstrecken sich nicht ganz hinaus bis zum Rande der wachsenden Papel. Die verschiedenen Formen der Psoriasis zeigen eine ungleiche Entwicklung der Veränderungen; die Schuppenbildung hängt von der Aktivität, Dauer und Lokalisation des Ausbruches in jedem einzelnen Fall ab. Hört die Krankheit auf, schwinden Zelleninfiltration und Ödem zuerst, die Epithelverdickung am langsamsten. Dem widerspricht Jamieson (29); er fand im Gegenteil Veränderungen im Bindegewebe, noch nachdem die Hyperplasie des Rete ganz geschwunden war. Aber abgesehen hiervon teilt J. vollständig Robinsons Auffassung von der Natur des Leidens; es kann sich nicht schlechtweg um eine Entzündung in der Haut handeln, obwohl eine solche sekundär eintreten kann. Jamieson schwankt später zwischen der parasitären Theorie, die besser als andere die Eigentümlichkeiten bei Psoriasis erklären könnten, und der Mögilchkeit von Ernährungsstörungen in der Haut auf Grund einer Funktionsanomalie in den Hautnerven.

Thin hat sich eine Meinung gebildet, die in allem Wesentlichen mit der Robinsons zusammenfällt. Und zu diesem Resultat ist er durch die Untersuchung einer einzelnen nummularen Effloreszenz gelangt, die ungefähr ein Jahr bestanden hatte. Erstaunend wirkt es, wenn Thin sich eine ganz altmodische Auffassung der Ursache der Proliferation des Epithels aneignet. Die Zellen werden nämlich nicht durch Teilung erneut, sagt er, sondern die Verdickung entsteht durch beständiges Hinzutreten von Zellen aus dem darunter liegenden Bindegewebe; doch handelt es sich nicht um die spezifischen Zellen dieses Bindegewebes, sondern um Kernvergrößerung und Protoplasmazunahme der Lymphozyten, die in die Epidermis hineinwandern. Als Grund der Veränderung in der Vitalität der Epidermiszellen nimmt Thin eine konstitutionelle Eigentümlichkeit an.

Nach der Anschauung dieser letztgenannten Verfasser ist die Psoriasis also ein ausschließlich epitheliales Leiden. Diese Annahme findet in der folgenden Zeit wiederholte Zustimmung. Für Auspitz (5) spielt nicht einmal die Akanthosis eine Rolle. In der Hornschicht werden die bedeutendsten Veränderungen gefunden; die Schuppenbildung wird das Eigentümlichste der Krankheit. A. sieht deshalb die Psoriasis als eine

paratypische Verhornungsanomalie an. Die Keratohyalinzellen leiden am meisten dabei. — Pecirka hingegen betrachtet die ganze Epidermis als krank. Es geht ein atypisches Wachstum und eine unregelmäßige Verhornung im Epithel vor sich, während die Veränderungen der Gefäße sekundärer Natur sind.

Auch für Unna (77) ist die Psoriasis ein Epidermisleiden. Aber gleichzeitig führt er eine ganz neue Auffassung der Natur der Epithelveränderungen ein. Die Parakeratose ist für ihn das Primäre und Wesentliche, und ein chemotaktisch erzeugtes, „parenchymatöses“ Exsudat gibt der Psoriasis wiederum einen Platz in der Reihe der Entzündungen. Aber die Veränderungen im Epithel sind nicht, wie früher angenommen wurde, Folgen einer primären Entzündung in der Kutis. Die Psoriasis rechnet Unna zu den „trockenen Hautkatarrhen“. Eine, der Parakeratose beigeordnete Wirkung ganz derselben Ursache ist die Gefäßerweiterung, während die Epithelzunahme, die Akanthose, dieser letzteren vorausgehen oder folgen kann. Zusammen bilden diese drei Veränderungen das für Psoriasis charakteristische Bild, und von diesen ist es dann wiederum die Gefäßerweiterung, welche das Leiden von den sehr nahestehenden trockenen Ekzemformen trennt. Unna nimmt eine, der gesunden „Psoriasishaut“ zukommende eigentümliche Disposition an, die für den Charakter der Effloreszenzen bestimmend wirkt, nämlich: Teils einen schwächeren Gefäßtonus, so daß die Hautkapillaren durch lähmende Einwirkungen leicht unter hohen Blutdruck kommen, und teils eine feste Oberhaut, die leicht dem Druck eines hervordrängenden serösen Exsudates widersteht. Auf die vorwiegend an die Gefäße und die Schweißdrüsen geknüpfte Zellinfiltration in der Kutis und das Ödem im Bindegewebe der Papillen legt Unna kein sonderliches Gewicht für die Auffassung des Leidens.

Treffen wir so bei Unna eine ganz neue Auffassung des Charakters der Epithelveränderungen, indem er sie nicht, wie dies früher geschehen, einfach als das Resultat von Wachstumsstörungen betrachtet, gibt Kromayer (34) uns zum ersten Male einen tieferen Einblick in Veränderungen, die geeignet erscheinen sollten, einen ganzen Umsturz in die Art und Weise zu bringen, die Krankheit zu betrachten. Und K. stützt sich auf ein sehr großes Material; er hat ungefähr 50 Effloreszenzen in verschiedenen Altersklassen untersucht, teils ganz frische, teils nur wenige Tage alte. von zusammen 10 Patienten. Hierdurch wird er, als einer der ersten, sich auch klar darüber, eine wie große Bedeutung die verschiedenen klinischen Formen, das Alter und die Intensität des Prozesses bei einer weniger umfassenden, mehr zufällig angelegten Untersuchung bekommen haben können. Zellinfiltration im Korium, Gefäßerweiterung, die mehr Ausdruck für die lange dauernde Hyperämie als die Wirkung von Stase ist, und Epithelproliferation, findet Kromayer wie fast alle vor ihm. Aber die Veränderungen in der Gefäßhaut sind das Primäre und können in frischen Fällen ohne entsprechende Veränderungen in der Epidermis gefunden werden. In den allerjüngsten

Effloreszenzen, die sich klinisch nur durch Röte zu erkennen geben, ist überhaupt nichts zu sehen! Die Epithelproliferation steht übrigens nicht immer im gleichen Verhältnis zu den Veränderungen im Korium. Die größte Bedeutung ist jedoch dem Vorhandensein von Wanderzellen im Epithel beizumessen. Sie werden vereinzelt in den tieferen Schichten gefunden, in den höheren häufig in kleinen Haufen und sammeln sich schließlich in größeren Mengen oben unter der Hornschicht. Hier wirken die Leukozyten störend auf die Keratohyalinbildung und werden durch Abhebung der darunter liegenden Epithelzellen, die aber ihren Kern bewahren, gehoben und kommen so schließlich draußen in die Schuppe zu liegen. Die Anzahl der Rundzellen steht in direktem Verhältnis zur Intensität des Psoriasisprozesses, so daß sich auch umgekehrt Schlüsse aus den Schuppen auf ihren Charakter ziehen lassen: In der Lagerung der Schuppenschichten ist gewissermaßen die Geschichte des einzelnen Psoriasisfleckes aufgezeichnet. Aber die Psoriasis ist keine Entzündung, höchstens lassen sich die Veränderungen im Bindegewebe entzündungsähnlich nennen. Es findet keine flüssige Exsudation statt, kein Ödem wird gefunden und niemals kommt es zu Suppuration oder Granulationsbildung. Aber schlechthin eine Hyperämie ist sie selbstverständlich auch nicht. Kromayer macht deshalb den Vorschlag, die Krankheit zu den progressiven Ernährungsstörungen zu rechnen, sie als eine Hypertrophie der Parenchymhaut aufzufassen, deren eigentümlicher Charakter von den zahlreichen Wanderzellen bedingt wird, die das Epithel durchdringen und die Bildung einer normalen Hornschicht verhindern. — Kurze Zeit später gibt Schütz uns ein ganz ähnliches Bild der Rundzellenansammlungen in Epithel und Hornschicht.

Die Leukozyteinwanderung ins Epithel spielt eine noch größere Rolle in Mantegazzas Beschreibung der Psoriasiseffloreszenz. Er hat 19 Effloreszenzen von verschiedenen Teilen des Körpers bei 10 Patienten untersucht und versteht ebenso wie Kromayer die Verschiedenheiten zu würdigen, die eine Folge der wechselnden Lokalisation, des Alters und des Intensitätsgrades sind. Bei verhältnismäßig schnell entstandenen Ausbrüchen werden in der kernhaltigen Hornschicht über frischen Papeln immer kleine Nester stark gefärbter Rundzellen vorgefunden, entsprechend den oder in der Nähe der Stellen, wo die Wanderzellenansammlung im Rete Malpighii am stärksten ist. Die Leukozyteneinwanderung ist indessen sehr verschieden, bald spärlich und fast ohne Bedeutung, bald außerordentlich reichlich und Ursache von sehr bedeutenden sekundären, degenerativen Veränderungen der Epithelzellen. Im allgemeinen steht der Prozeß in Übereinstimmung mit der Akuität und der Ausdehnung der Veränderungen in der Epidermis, dahingegen nicht, wie nach Kromayers Auffassung, mit dem Grad von Gefäßerweiterung oder Infiltration in den Papillen und dem subpapillaren Bindegewebe; im Gegenteil kann hier ein vollständig umgekehrtes Verhältnis bestehen. Dies widerlegt die Anschauung, daß das Vorhandensein der

Leukozyten im Epithel nur ein rein sekundäres Phänomen ohne Bedeutung und abhängig von ihrer Menge im Korium sein sollte. In zwei Fällen hat M. sogar die Epidermis in ihrer ganzen Dicke aufgerissen und, durch die in großer Anzahl infiltrierenden Zellen, gleichsam vollständig in ihrem Zusammenhang aufgelöst gesehen. Die Veränderungen im Bindegewebe können im Vergleich mit denen des Epithels manchmal sehr auffällig sein; aber Mantegazza glaubt, daß dies immer auf äußere, zufällige Ursachen zurückzuführen ist, welche mit dem Grundleiden nichts zu tun haben. Die histologischen Bilder sprechen nicht für einen parasitären Ursprung; jeglicher akute oder chronische Entzündungsprozeß fehlt. Nach Mantegazza sind die Veränderungen eher einer „Ernährungsstörung im Epithel" zuzuschreiben, wahrscheinlich auf „nervöser" Basis.

Eine ähnliche Auffassung der Leukozyteneinwanderung ins Epithel treffen wir bei Kopytowski. Unter 26 Fällen wurde in 23 in den Zwischenräumen zwischen den Hornlamellen Rundzellen als diffuse Infiltration oder in ausgedehnten sternförmigen Haufen gefunden. In 3 Fällen fand K. sogar kleine Höhlungen, angefüllt mit einer fibrinösen, fein granulierten Masse. Der Grad der Zellenansammlung in der Hornschicht entsprach manchmal gut der Infiltration in den Papillen. Aber auch im Epithel wurden Leukozyten gefunden, in 10 Fällen noch reichlicher als in der Hornschicht. An bestimmten, abgegrenzten Punkten verlieren die Zellen der oberen Schichten gradweise ihre scharfe Begrenzung, indem sie zu einer homogenen, diffus und schlecht gefärbten Masse zusammenfließen, in welcher sich hie und da einzelne isolierte Zellen mit erhaltenem Kern und eine große Anzahl Leukozyten unterscheiden lassen. Dies muß als wirkliche Abszeßbildung aufgefaßt werden, keilförmig, mit der Spitze nach unten und der Basis gegen die Hornschicht. Auch im Epithel fand K. in 4 Fällen Höhlungen mit serösem, oder — ein einziges Mal — mit retikuliertem Inhalt. Übrigens werden in den erweiterten Interzellularräumen, besonders unter den miliaren Abszessen Wanderzellen gefunden. Alles deutet für Kopytowski auf einen inflammatorischen Prozeß. Die Parakeratose betrachtet er dahingegen als ein rein sekundäres Phänomen; deren unregelmäßiges Auftreten, der Wechsel mit Zügen von normalen Hornzellen zeigt, daß die Entzündung nicht beständig vorwärts schreitend ist, sondern in unregelmäßigen Schüben vor sich geht. Es besteht ein einfaches Verhältnis zwischen der Bildung der Schuppenmassen auf der einen und der Intensität der Entzündung in den Papillen auf der anderen Seite; aber diese Entzündung genügt zur Erklärung der Parakeratose und muß als das Primäre betrachtet werden. Kopytowski kommt also zu einer vollkommenen Übereinstimmung mit Kromayer in der Auffassung von der Natur des Leidens; nur der Begriff „Entzündung" trennt sie.

Allen diesen Autoren ist es in Wirklichkeit nicht gelungen, uns auch nur einen einzigen Schritt weiterzubringen, trotz der höchst wertvollen Bereicherung in der Erkenntnis der De-



tails des mikroskopischen Bildes. Nach wie vor schwanken die Anschauungen zwischen einem epithelialen Leiden oder einer Krankheit in den tieferen Schichten der Haut, zwischen Entzündung oder Wachstumsstörung, zwischen Parasitismus, Nervenleiden und allem möglichen Anderen. Die Ehre, ganz neue Konsequenzen aus der Kenntnis von der leukozytären Infiltration im Epithel gezogen zu haben, gebührt Munro. Resolut legt er das ganze Gewicht auf diesen Befund, und Sabouraud (67), auf dessen Initiative wohl seine Arbeit erschienen ist, folgt ihm ganz und gar. Diese beiden Autoren sind daher als diejenigen anzusehen, die den ersten Versuch gemacht haben, unserem Verständnis über den toten Punkt hinwegzuhelfen.

Munro stützt sich auf die Untersuchung von 1500 Schnitten von 6 Biopsien, ausschließlich die frischesten, eben entwickelten Stadien von 6 nicht behandelten Patienten betreffend; gleichzeitig hat er Schnitte von jungen und alten Psoriasisschuppen von 8 Patienten untersucht. Sabouraud (100) gibt an einer Stelle an, fünfzig Effloreszenzen von allen Stellen des Körpers sehr genau studiert zu haben. Beide beschäftigen sich so gut wie ausschließlich mit der histologischen elementaren „Primärläsion". Von Natur aus ist diese vorübergehend, während die Sekundärläsionen dauernd sind und dadurch zu einer falschen Auffassung des Charakters des Leidens beigetragen haben. Bei älteren Stadien wird die Primärläsion umgeformt und verliert ihre Eigentümlichkeit (Munro). Die ersten Veränderungen werden von Munro folgendermaßen geschildert: Auf einem kleinen Punkt, ca. 20 μ im Umfang, bildet sich eine kleine Erosion in der Hornschicht des Epithels, und in dieser kleinen Höhlung werden allmählich 15—20—100 Leukozyten aufgehäuft. Sie haben die Epidermis durchwandert und werden unmittelbar auf deren Oberfläche zurückgehalten in dieser „oberepidermischen" Erosion von einer unbedeutenden Schicht gelockerter und verschobener Hornzellen kaum bedeckt. Die Primärläsion tritt also fast auf der Oberfläche der Hornschicht auf, und läßt sich als ein Abszeß in dieser definieren. Hiernach treten gleichzeitig eine Hypertrophie der Hornschicht und eine Wiederholung einer ganzen Menge ähnlicher Abszesse um die primäre Läsion auf. Schon bei der Bildung des miliaren Abszesses ist deutlich zu sehen, wie wenig die umgebenden Partien an dem Prozeß teilnehmen; man sieht überhaupt nichts als Wanderzellen, die auf einen Punkt in der Hornschicht hinsteuern, wo sie stillstehen und sich anhäufen. Auch nach Sabourauds Meinung ist der Sitz der Läsion ausschließlich auf der Oberfläche der Epidermis, und ihre minimale Ausdehnung ist ganz charakteristisch für sie. Unter einer kaum parakeratotischen und fast normalen Hornschicht (man merke die unbestimmten Ausdrücke) finden sich Leukozyten in Gruppen von 3—10 in deutlichen Vakuolen zwischen den zurückgedrängten Epi-

dermiszellen angesammelt. Diese Vakuolen sammeln sich später zu einer kleinen Vertiefung, gleich einem Vogelnest (schon Mantegazza hat dieses Bild von den Abszessen in der Hornschicht gebraucht: come tanti nidi) mit 20 – 200 oder mehr dicht zusammengepackten, zum größten Teil gelapptkernigen Wanderzellen, deren Protoplasma abgestorben und zerflossen ist. Dieses ist das Zentrum, um welches alle die anderen Veränderungen bei Psoriasis sich gruppieren.

Gewöhnlich liegt die Elementarläsion über einer Papille, von einer normal dicken Hornschicht bedeckt, während der Boden aus einer dichten Lage kernhaltiger Hornzellen besteht. Diese Parakeratose sowohl, als die Akanthose und die perivaskuläre Infiltration im Korium sind sekundäre, banale Veränderungen, Folgen der Bildung des spezifischen Mikroabszesses. Die primäre Läsion ist nur von kurzer Dauer und wird, von der neugebildeten Hornschicht unter ihr, ausgestoßen; aber sie wiederholt sich und wird unaufhörlich erneuert, nicht nur gleichzeitig an verschiedenen Stellen derselben Psoriasiseffloreszenz, sondern auch immer wieder auf ganz demselben Fleck. Hierdurch bilden sich die Schuppen, die also die zu verschiedener oder zur selben Zeit gebildeten Mikroabszesse in vertikalen oder horizontalen Reihen enthalten werden. Die Geschichte eines jeden Psoriasisflecks wird also in den Schuppen wiedergegeben (101). Die Elementarläsion ist der Ausdruck für eine besondere, aber eigentümlich ausgeprägte Reaktionsform seitens der Epidermis, welche Sabouraud mit dem Namen Exocytose bezeichnet hat; die Parakeratose repräsentiert nur die physiologische Abwehrreaktion des Epithels gegenüber der Noxe. Das Ganze ist in dem Grade charakteristisch, daß man auf den ersten Blick imstande ist zu entscheiden, inwiefern eine Läsion in der Haut etwas mit Psoriasis zu tun hat oder nicht. Wir sehen hier die Waffe der Oberhaut gegen eine mikrobielle Infektion in Wirksamkeit, und sowohl Munro als Sabouraud betrachten deshalb auch eine solche als die wahrscheinlichste Ursache der Psoriasis.

Es ist keineswegs eine so große Bereicherung unserer Kenntnis vom histologischen Bilde der Krankheit, wie M. und S. dies gerne glauben machen möchten, indem sie den Nachweis derselben eigentümlichen Epithelveränderungen seitens früherer Forscher gar nicht erwähnen. Kopytowski protestiert denn auch unmittelbar nach der Veröffentlichung von Munros Arbeit. Aber auch er kann sich nicht die Ehre zusprechen, als erster die Aufmerksamkeit auf die Abszeßbildung in der Epidermis gelenkt zu haben. Mantegazza hat sich vor K. hierüber klar ausgesprochen, und noch früher, wie wir gesehen haben, Schütz und Kromayer. Übrigens wird das Vorhandensein einer erhöhten Menge von Wanderzellen in der Epidermis bei Psoriasis mehrere Male in älteren Arbeiten bespro-



chen. So erwähnt Unna, daß ab und zu Züge von Leukozyten in den Schuppen gesehen werden und betrachtet geringgradige Leukozytenauswanderung in Papillen und Epithel als eigentlich nicht mit zu dem Bilde gehörend. Cornil und Ranvier geben an, daß im akuten Stadium der Flecke, während sie im Wachstum sind, das „Corpus mucosum" der Sitz zahlreicher Wanderzellen ist. Wir haben gesehen, welche Rolle Thin den Lymphozyten im Epithel zuschreibt, während Robinson ausdrücklich hervorhebt, daß Rundzellen in keinem Stadium einer nicht komplizierten Psoriasis reichlicher als normal im Rete Malpighii angetroffen werden. Neumann hat in zwei Fällen Zellinfiltration direkt unter der Hornschicht gesehen, wagt jedoch vorläufig nicht zu entscheiden, ob dies mit zur Krankheit gehört. Ja schon im Jahre 1868 erwähnt Pagenstecher die zahlreichen Wanderzellen im Epithel; er sieht, wie später auch Thin, in ihrer Umbildung die Ursache von der Proliferation des Gewebes.

Aber niemand vor Munro und Sabouraud hat uns gezeigt, wie die Zellauswanderung, falls sie wirklich so deutlich und konstant in dem mikroskopischen Bilde ist, wie sie berichten, die Auffassung von Psoriasis hinausheben könnte, über allen Streit betreffs Sitz und Natur der primären Veränderungen. Frühere Untersucher, die Dasselbe oder etwas Ähnliches wie Munro gesehen haben, machten eigentümlicherweise keinen Gebrauch hiervon. Sie haben sich offenbar gebunden gefühlt an die üblichen Anschauungen über die histologische Struktur des Leidens, die schließlich doch nicht so von einander abwichen, wie die Beurteilung ihrer Bedeutung.

Aber noch merkwürdiger wirkt die geringe Begeisterung, womit Munros „Entdeckung" aufgenommen worden ist. Bis jetzt hat ihm noch niemand seine ungeteilte Beistimmung gegeben; Bosellini, der 6 Effloreszenzen und 5 Flecken nach der Behandlung von 6 Patienten untersucht hat, scheint den Leukozyten überhaupt keine Bedeutung beizumessen und gibt keine Beschreibung ihres Auftretens im Epithel oder in der Hornschicht. Nur in einem einzelnen Fall (lichenoide Varietät), bei der „rupioiden" Form, hat er zahlreiche Wanderzellen in der Oberhaut gefunden, weist jedoch Munros Auffassung ihrer Bedeutung kräftig zurück. B. beschäftigt sich vorwiegend mit der Epidermis, da diese der Hauptsitz der Krankheit ist, deren Ursache er auf Gefäßveränderungen, mehr vasomotorischen als entzündlichen Ursprungs zurückführt. Sellei erwähnt,

vielleicht ohne Munros Arbeit zu kennen, nur das Vorhandensein von ein- und mehrkernigen Leukozyten zwischen den Hornzellen und im Epithel. Brimacombe hat nur „einige atrophische Wanderzellen" in der Hornschicht gefunden.

Jarisch meint zwar daß die Anzahl der Wanderzellen, die sich in der oberen Schicht des Epithels sammeln und als streifenförmige Haufen zwischen den Schuppenlamellen vorgefunden werden, in direktem Verhältnis zur Intensität des Prozesses stehen. Aber die miliaren Abszesse sind kein konstanter Befund und können deshalb nicht als primäre Veränderungen angesehen werden; diese sind in dem entzündlichen Prozeß im Papillarkörper zu suchen. Eine ähnliche Auffassung hat Groß von der Sache, ohne daß er sich jedoch über den Sitz der primären Läsion auszulassen wagt. Macleod nennt die Zellenansammlung im Epithel einen treffenden Charakterzug in dem histologischen Bilde, nimmt aber ebensowenig Stellung dazu wie später Finger. Oro e Mosca gibt wohl das Vorkommen von Munros Primärläsionen zu; bestreitet jedoch die Möglichkeit eines parasitären Ursprungs und schließt aus seinen Untersuchungen auf eine autotoxische oder „neurotoxische" Natur des Leidens. Schließlich behauptet Baruchello schon im Jahre 1896 die kleinen Abszesse bei Psoriasis nachgewiesen zu haben; aber sie kommen nicht bei allen Formen vor. Werden sie angetroffen, so sind sie ein Ausdruck für eine „Mischinfektion", die im gegebenen Falle das klinische Bild und den Verlauf der Krankheit verändern und mit einer malignen desquamativen Dermatitis enden kann.

Audry (3) kann das Vorkommen der mikroskopischen Abszesse in frischen Papeln nicht bestätigen; in älteren Stadien kann die Leukozyteninfiltration dahingegen exzessiv werden, was aber dann wahrscheinlich auf eine sekundäre Infektion zurückzuführen ist. A. verlegt den Sitz der Initialläsion ins Epithel, am ehesten unter der Form einer Parakeratose. Ehrmann dahingegen, der den Leukozyten, die desto reichlicher gefunden werden, je mehr die Effloreszenz chemischen und mechanischen Einflüssen ausgesetzt gewesen ist, eine sekundäre, zufällige Rolle beimißt, betrachtet es als noch unentschieden, wo die primären Veränderungen gesucht werden sollen. Infolge Untersuchungen über Psoriasis palmaris et plantaris glauben Jadassohn und Burgener der sonst bei Psoriasis reichlichen Leukozyteneinwanderung ins Epithel eine wirkliche Bedeutung für die Entwicklung der Effloreszenzen absprechen zu müssen. Wanderzellen fehlten so gut wie vollständig in ihren Fällen, die gerade eine besonders ungestörte Entwicklung unter dem Schutz einer dicken, „fast" ganz normalen Hornschicht aufweisen müßten. Man fand jedoch überhaupt sehr geringe Veränderungen außer einer starken Hyperkeratose; die Parakeratose war auch sehr wenig ausgeprägt. Pinkus, der, wie früher Kromayer, die primären Veränderungen in den Papillarkörper verlegt, meint, daß die Parakeratose, welche konstant ist, wohl als eine direkte Folge der Psoriasisätiologie betrachtet werden kann; der Eiterzellenstrom dahingegen ist wechselnd und nur



das Maß für die Heftigkeit, womit die Exsudation vor sich geht, nicht primär und nicht Ursache der Parakeratose. Joseph und Deventer sprechen ebenfalls Munros Primärabszessen jegliche Bedeutung für die Entwicklung des Leidens ab.

Vielleicht die größte der späteren histologischen Arbeiten über Psoriasis ist jene Verrottis (80). Sie ist auf die Untersuchung zweier kleiner Effloreszenzen basiert! V. hat die Leukozyten unter zwei Formen auftreten gesehen. Teils als eine diffuse Infiltration in der Hornschicht, ein Ausdruck dafür, daß die Auswanderung sehr lebhaft im Anfangsstadium ist, und daß die Durchwanderung leicht vor sich geht, weil die Epidermisschichten zunächst nur einen geringen Widerstand entgegensetzen; teils als begrenzte Haufen, wenn der Zustrom abnimmt, weshalb auch nur wenige Wanderzellen in den Epithelspalten angetroffen werden. Hier hat dann die Proliferation, die Erneuerung und Zunahme der Retezellen, dem Vordrängen der Leukozyten ein größeres Hindernis entgegengestellt. Er schließt deshalb, daß deren Anzahl in umgekehrtem Verhältnisse zu den Veränderungen im Epithel steht, in direktem zu den Gefäßveränderungen im Papillarkörper, also ganz entgegengesetzt Mantegazzas Anschauung. Munro-Sabourauds primäre Erosionen meint Verrotti einige wenige Male gesehen zu haben; aber er betrachtet sie nur als Folgen des loseren Zusammenhangs der oberflächlichen Hornschichten auf Grund vorher einsetzender Veränderungen in den unten liegenden dermo-epidermischen Schichten. Das Primäre sind für Verrotti die Gefäßveränderungen, im Anfangsstadium die Erweiterung, im akuten Stadium die ödematöse und zelluläre Exsudation. Aus der kongestiv entzündlichen Natur des Prozesses und dessen aszendierendem Charakter fühlt er sich berechtigt den Schluß zu ziehen, daß die Proliferation des Epithels die Folge einer Reihe chemischer Veränderungen im Plasma ist, das in den interzellularen Kanälchen zirkuliert. Wo es seine größten Wirkungen entfaltet, also vor allem über den Papillenspitzen, führt es durch atropho-degenerative Veränderung der Zellen nicht zu einer einfachen Erhöhung der physiologischen Wirksamkeit des Epithels, sondern zu Parakeratose.

Verrotti denkt sich überdies die Ablösung und Erneuerung der Schuppen als ein Mittel zur Befreiung der Haut von organischen Schlacken, umgeformt von den differenzierten Zellen in der Epidermis. Daß das Ganze unter dem Einfluß des Nervensystemes und da vorwiegend unter dem des vasomotorischen steht, ist nicht zu verneinen. V. ist um so leichter zu diesem ganz unbegründeten Resultat gekommen, als er darauf ausgegangen ist seine früher aufgestellten Anschauungen (79) zu beweisen: daß Psoriasis der Ausdruck für eine Urinsäureintoxikation ist, daß die Aktivität des Prozesses direkt proportional dem Grade der Azidhämie und umgekehrt der funktionellen Integrität der Nieren ist, und daß die Haut einen Eliminationsweg bildet, der die Nierenfunktion entlastet oder ergänzt. V. sagt viele kluge Worte über die Ursache der Gegensätze zwischen den so ver-



schiedenen Anschauungen; aber es ziemt sich nicht mit Steinen nach anderen zu werfen, die mit einer vorausgefaßten Meinung ans Werk gegangen sind oder histologische Einzelheiten zur Stütze einer im Voraus angenommenen Hypothese über die Ätiologie hervorgehoben haben, wenn er selbst so offenbar derselben Versuchung zum Opfer gefallen ist. Übrigens soll es gerne eingeräumt werden, daß Verrottis Arbeit eine von denen ist, mit der es sich lohnt, wegen ihres Reichtums gut gesehener und klar beschriebener Details, Bekanntschaft zu machen. Aber das sehr kleine Material ist selbstverständlich ein Hindernis dafür, diesen Details jene Gemeingültigkeit zuzuschreiben, die er offenbar voraussetzt.

Noch bis in die letzten Zeiten treffen wir keine Zustimmung zu Munro-Sabourauds Auffassung, die wirklich eine durchgreifende Veränderung in unserer Beurteilung des Leidens bedeutet. Brocq sieht in der Psoriasis nur einen eigentümlichen Ausdruck der „kutanen Reaktion". Er stellt sich einer parasitären Theorie nicht abweisend gegenüber und könnte sich wohl sogar die Berechtigung von Sabourauds Betrachtung von den intraepidermalen Abszessen (p. 312), die besonders bei schon alten Effloreszenzen angetroffen werden, denken. Darier betrachtet die Parakeratose als die Hauptveränderung; aber sie ist nicht für Psoriasis eigentümlich und wahrscheinlich sekundärer Natur. Die Miliarabszesse werden im Rete unter der Hornschicht gebildet; sie sind sehr zahlreich und folgen schnell nach einander, so lange der Prozeß vorwärtsschreitet. Aber sie gleichen ganz ungemein den kleinen Flecken von Spongiose, die er als eigentümlich für die „Ekzematide" nachgewiesen hat, und sind vielleicht deshalb nicht so charakteristisch. Der Gedanke an eine Infektion ist berechtigt aber nicht bewiesen. Und D. glaubt eher an eine interne Ursache der Psoriasis, wahrscheinlich „nervösen" Ursprungs. Riecke schließlich sieht in der Krankheit eine chronische Entzündung und findet es am natürlichsten, die ersten Veränderungen ins Korium zu verlegen. Er erwähnt nur nebenbei die hie und da in der Hornschicht vorkommenden Abszesse. Vor kurzem fand Waelsch in einem „atypischen" Fall von Psoriasis Leukozytenansammlung in Schuppen und Epithel als miliare Pusteln und bandförmige Infiltrate, eigentümlicherweise auch in einem Stück Nagel. Aber die histologischen Veränderungen scheinen ihm eher für ein Leiden ekzematöser Natur zu sprechen, nur die Gefäßveränderungen bestimmen ihn für die Diagnose Psoriasis.

Es benötigt wohl nicht mehr, um zu zeigen, wie wenig bisher erreicht ist und welche Verwirrung in den Anschauungen sich noch offenbart, wenn von Psoriasis die Rede ist. Vom histologischen Standpunkt gesehen, ist das einzige Neue für die Erklärung der Natur des Leidens, gerade Munros und Sabourauds Nachweis der Bedeutung der „Epithelsuppuration". Es bleibt nun noch übrig, diese an einem entsprechend großen



Material zu prüfen, und wir werden uns später noch einmal damit zu beschäftigen haben. Übrigens wird die folgende Beschreibung an und für sich eine hinreichende Kritik anderer Auffassungen und abweichender Betrachtungen der Details enthalten.

III.

„Matériellement il est pourtant impossible qu'un organe complexe, il est vrai, mais d'une unité de structure très grande en touts points comme la peau, soit capable de créer une série indéfinie de réactions dissemblables et hétérogènes."
Sabouraud 1899.

In der folgenden Übersicht der Veränderungen in der Haut bei Psoriasis, die meinem Material entstammt, wird die voll entwickelte aber noch frische Effloreszenz — sie möge nun hanfkorn- oder markstückgroß sein — zum Ausgangspunkt genommen.

Um allzuviele Wiederholungen zu vermeiden, wird es praktisch sein, die einzelnen Schichten in der Haut jede für sich zu betrachten. Aber es muß da gleich gesagt werden, daß eine solche Trennung auch Schwierigkeiten verursacht. Teils repräsentieren bekanntlich in der Epidermis die verschiedenen Schichten nur eine fortgesetzte Entwicklung von Basalzelle zu Hornzelle, der Zusammenhang ist ununterbrochen, der Übergang zwischen den einzelnen Stadien fließend. Teils ist die Grenze zwischen der Epidermis und der Kutis anatomisch gesehen scharf genug, aber physiologisch ist der Zusammenhang unlöslich, indem das Epithel seine Ernährung ausschließlich von der Papillenschicht erhält. Es besteht zwischen beiden die innigste Wechselwirkung; das „lebende" Epithel, d. h. das Corpus Malpighi, und die Papillen bilden sozusagen ein Organ, Kromayers „Parenchymhaut". Deshalb spielen sich keine Krankheitsprozesse in der einen Schicht ab, ohne daß deren Wirkungen auch in der anderen kennbar wären, ein Verhältnis, das sowohl Unna (103) als Kromayer (35) beständig hervorheben, das aber bei weitem nicht allen, die sich mit der pathologischen Anatomie der Haut beschäftigt haben, zum Bewußtsein gekommen ist. Jedoch ist, wenn auch eine Ursache Veränderungen hervorruft, die sich nicht auf eine einzelne Schicht in der Haut begrenzen lassen, die Reaktion in diesen wegen ihres verschiedenen Baues doch soweit ver-

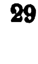


schieden, daß eine gesonderte Betrachtung derselben möglich und zulässig wird. Andererseits muß und kann der Zusammenhang auch nicht übersehen werden.

Wir wollen nun zuerst die Veränderungen betrachten, welche die Psoriasis in der **Hornschicht** hervorruft.

Diese ist in der voll entwickelten Effloreszenz immer *verdickt*, jedoch in größerem oder in geringerem Grade. Infolge seiner Bestimmung wird der obere Teil der Hornschicht beständig durch Abstoßen entfernt. Selbst wenn dieses bei Psoriasis anormal vor sich geht, d. h. relativ, im Verhältnis zu der lebhaften Neubildung von Hornsubstanz, verlangsamt ist — was klinisch in der Schuppenbildung seinen Ausdruck findet — so kommt es doch nur *selten*, und nur an ganz kleinen Effloreszenzen vor, *daß wir die allerobersten Hornschichten erhalten sehen.* Wo dies der Fall ist, meist nur fleckenweise, sind die Schichten vollständig normal und bilden einen schmalen Streifen dicht zusammengefügter, flacher, kernloser Hornzellen. Was übrigens erhalten ist — und nicht etwa bei der Präparation der Schnitte zugrunde gegangen ist — zeigt durchgehend einen recht gleichartigen Bau. Die Hornschicht finden wir geteilt in eine größere oder kleinere Anzahl Lamellen von wechselnder Dicke sowohl in den verschiedenen Fällen wie auch an verschiedenen Stellen derselben Effloreszenz. In kleinen Effloreszenzen sieht man häufig nur ein Paar oder 3—4 solcher dünnen Lamellen über einander; in größeren kann die Anzahl — besonders im Zentrum, entsprechend der größten Dicke der Schuppen — bedeutend steigen, bis 12—14—16, manchmal bis 20—30 Schichten. Sie bekommen alsdann häufig Kuppelform, zeigen sich also auf den Schnitten als flache Bogen mit der Konvexität gegen die Oberfläche, indem sie gegen die Peripherie schmäler und dichter zusammengepackt werden. Aber jede einzelne Lamelle spannt sich nicht immer — und bei etwas größeren Effloreszenzen wohl nur selten — über die ganze angegriffene Partie.

Bei den tiefliegenden, kleinen Effloreszenzen ist im allgemeinen die Lagerung der Hornschichten ganz parallel mit der Hautoberfläche. Andererseits können die Lamellen in älteren Fällen mit reichlicher Schuppenbildung, die allerunterste Schicht abgerechnet, sehr häufig einen leicht wellenförmigen Verlauf haben oder sich sogar hie und da stärker zusammenkrümmen, so daß auf Schnitten knotenförmige Verdickungen entstehen, um welche die übrigen Lamellen geradezu Wirbel bilden (Fig. 1). Letzteres wird besonders, aber nicht ausschließlich, um Haare herum gefunden, doch nur wo wir es klinisch mit dicken, unregelmäßig verkrümmelten und gespaltenen Schuppenmassen zu tun haben, die sich als ein zusammenhängendes Ganze entfernen lassen. Dies beruht wohl darauf, daß die sehr lebhafte Bildung von zum größten Teil unvollständig verhornten Zellen nicht von einer entsprechend schnellen, vollständigen Austrocknung des Zellprotoplasmas begleitet wird; hiedurch werden derartige unregelmäßige Schrumpfungen begünstigt.





Die einzelnen Hornlamellen sind, wie erwähnt, von verschiedener Dicke und jede einzelne nur selten überall von gleicher Dicke, zumeist wird sie schmäler gegen die Peripherie hin. Manchmal sind die Lamellen nur von wenigen (2—3 bis 5—6 Reihen) stark abgeflachten, fest zusammengezimmerten Zellen aufgebaut. Ein andermal liegt die eine Zellenschicht lose auf der anderen, bis die Lamelle eine Dicke wie vielleicht das ganze Strat. spinos. erreicht hat; und besonders diese Art der Hornlamellen trägt natürlich zur Mächtigkeit der Psoriasisschuppen bei. Es können auch dickere und dünnere Schichten mit einander wechseln (siehe Fig. 2) und manchmal kann die ganze Schuppe aus dünnen aber zahlreichen Lamellen aufgebaut sein. Ja, ab und zu kommt es nicht einmal zur Bildung wirklicher Lamellen, sondern die Hornschicht ist über der ganzen Effloreszenz oder über ihrem äußersten oder innersten Teile, aufgesplittert in unzählige Reihen ganz dünner Hornplatten, repräsentiert von einer einzelnen oder höchstens ein paar Zellschichten. Es kann jedoch auch vorkommen, daß selbst mächtigere, feste Hornlamellen nach der Peripherie hin derart in Schindeln zerfallen.

Die einzelnen Lamellen sind durch meistens recht langgestreckte Hohlräume getrennt, die auf Grund ihres Luftgehalts den Schuppen die charakteristische weiße Farbe geben. Rindfleisch hat als erster auf diese Tatsache aufmerksam gemacht, die später so gut wie allgemein anerkannt wurde. Durch den häufig wellenförmigen Verlauf der Lamellen, wobei sie sich bald einander nähern um auf kürzere oder längere Strecken zusammenzuschmelzen, bald wieder aus einander gehen, und dadurch, daß dünne Hornplatten, aus einer oder zwei, seltener mehreren Zellreihen gebildet, sich von der einen Lamelle lösen, um schräg hinüber nach der nächsten durch den trennenden Raum zu kreuzen, wird dann ein höchst unregelmäßiges, aber im ganzen langgestrecktes und flachmaschiges Netzwerk gebildet (Fig. 3), welches zusammen mit den Lamellen dem Bau der Hornschicht seinen Charakter verleibt. In der Regel sind die alleruntersten, häufig nur wenigen Reihen von Hornzellen fest zusammengefügt mit dem unterliegenden Epithel im ganzen Umfange des Psoriasisflecken. Doch können sie auch auf kürzere Strecken von der Unterlage gelöst sein, so daß also auch hier luftgefüllte, meistens ganz flache Höhlungen gebildet werden. Ja, die Lockerheit in der Struktur kann sich noch tiefer hinab erstrecken, indem man einzelne Male ähnliche längliche Spalten antreffen kann, die über ein Paar oder mehrere (6—7) Epithelfortsätze reichen, in Zellschichten, die dem Stratum granulosum entsprechen. Manchmal fehlt das Keratohyalin hier vollständig; andere Male ist es noch in einer einzelnen, eventuell in zwei Schichten von Zellen am Boden der Höhlung zu finden, oder — allenfalls fleckenweise — in der Decke. Oder man kann sehen wie von den Winkeln eine mehr oder weniger reichliche Körnelung sich sowohl nach unten wie nach oben in die Zellen, welche den Hohlraum umgrenzen, erstreckt. In diesem Hohlraum spannen sich, wie in der Hornschicht, manchmal ganz dünne Stränge.

die aus einer einzelnen oder ein paar Reihen abgeflachter dunkler, gekörnter Zellen gebildet sind, schräg von der Decke nach dem Boden,

Die größere oder geringere Lockerung im Zusammenhang der Hornzellen, die uns das mikroskopische Bild der Hornschicht zeigt, ist somit ein ganz guter Ausdruck des verschiedenen Grades der Leichtigkeit, womit die Abschilferung auf dem Psoriasisfleck vor sich geht — entweder spontan oder unter grober mechanischer Einwirkung (Kratzen). Und sie ist sicher ein Resultat der verschiedenen Oberflächenspannung durch den größeren oder geringeren Grad von Austrocknung, welche die unvollständig und in verschiedenem Grade verhornten Zellen erleiden.

Außer der reichlicheren Ansammlung von Hornzellen, gleichviel ob diese nun der Ausdruck einer verspäteten Ablösung ist oder, wie wir sehen werden, einem Zusammenwirken einer solchen und einer lebhafteren Zellenneubildung zuzuschreiben ist, finden wir auch Zeichen einer abnormen Bildung in den einzelnen Zellen, einen Stillstand in der Entwicklung zu der normalen Hornzelle, indem die Kerne in größerem oder geringerem Umfang erhalten bleiben (Fig. 3). Neben der Hyperkeratose haben wir vor uns die Resultate einer Parakeratose, oder wie man sagt, die Hornschicht ist „parakeratotisch", wobei die Hinzufügung „entstanden" stillschweigend vorauszusetzen ist. Sabouraud hat nämlich Recht, wenn er unter Parakeratose die ganze Summe von Veränderungen versteht, welche in der Basalzelle beginnen und schließlich die Bildung der kernhaltigen Hornzellen herbeiführen.

Indessen weicht die Parakeratose bei Psoriasis niemals von jener ab, wie wir sie bei jeder anderen Krankheit sehen, welche mit einer solchen einhergeht. Sie führt, wie gesagt, zum Erhaltenbleiben der Kerne, am häufigsten als stäbchen- oder schwach spindelförmige Gebilde, die sich auf dem Querschnitte als flache Scheiben repräsentieren, weniger häufig als ovale oder runde, den Kernen des übrigen Epithels nahestehende, aber doch deutlich eingeschrumpfte Körper. In der Regel sind die flachen, zusammengedrückten Körper sehr chromatinreich und deshalb stark, distinkt und gleichmäßig gefärbt. Die mehr voluminösen Kernreste sind hingegen häufig schwach gefärbt oder ganz blaß, so daß sich fast ausschließlich die Konturen unterscheiden lassen (Fig. 4). Aber manchmal erscheinen auch die strichförmigen Kerne, allenfalls in einer einzelnen dünneren Lamelle, in der Regel der untersten, als solche Schattenbilder, in denen man nur noch einzelne stärker gefärbte Chromatinkörnchen erkennen kann. Die Verhornung ist an solchen Stellen weiter vorgeschritten und nähert sich eher dem Normalen, als in den übrigen parakeratotischen Zügen. Sie könnte deshalb als Zeichen eines beginnenden Regenerationsprozesses aufgefaßt werden.

Dieses Erhaltenbleiben von — zumeist — langgestreckten, stark gefärbten Kernen in der Hornschicht gibt ihr ein eigentümlich gestreiftes Aussehen. Aber nur selten ist diese Zeichnung innerhalb der ganzen Psoriasisschuppe zu finden. Die Kerne können nämlich fehlen.



Wie erwähnt, werden sie dann nicht in den alleroberersten Hornschichten angetroffen, wenn diese erhalben geblieben sind. Aber auch in den untersten, unmittelbar über der Keratohyalinschicht liegenden Zellreihen stößt man recht häufig auf kernlose Züge. Bald findet man solche in den zentralen Partien, bald mehr nach den Seiten hin, in frischen, noch wachsenden Effloreszenzen nur auf kurzen Strecken, in älteren, wo der Prozeß vielleicht seinen Höhepunkt erreicht hat, oder sich allenfalls in einem augenblicklichen, relativen Ruhestand befindet, oft in großer Ausdehnung und in größerer oder geringerer Höhe gegen die Oberfläche. Hier muß angenommen werden, daß die Verhornung normal vor sich gegangen ist. Aber der Zustand ist nicht dauernd und wird wiederum von Parakeratose abgelöst, während die kernlosen Hornschichten hinaus zur Oberfläche geschoben werden. Und dies kann sich viele Male wiederholen, bevor der Prozeß endlich zu Ruhe kommt. Dieser beständige Wechsel zwischen kernführenden und kernlosen Hornschichten (siehe Fig. 13), sowohl in demselben Niveau wie in verschiedenen übereinander liegenden Schichten gibt sehr häufig der Psoriasisschuppe eine Art fleckiges Aussehen. Oder man sieht, wie fleckige mit regelmäßig gestreiften Partien wechseln. Und dieses unregelmäßige Wechseln in der Verhornungsweise läßt sich viele Male verfolgen, indem die unterste kernlose Hornschicht stellenweise von mehreren Schichten kernhaltiger Zellen in die Höhe geschoben wird, oder es steht eine derartig kernreiche Partie im Begriff auf der einen Seite durch eine schmälere kernlose Schicht abgehoben zu werden.

Manchmal stößt man anderseits auf Schuppen, die zum größten Teil aus kernfreien, also normal verhornten Lamellen aufgebaut sind, in welchen wir nur stellenweise kleinere, stark gefärbte kernhaltige Partien sehen, oder wo die früher erwähnten „Kernschatten" auftreten. Dies ist der Fall, entweder wenn der Prozeß von Anfang an einen weniger akuten Verlauf genommen hat, oder wenn die Effloreszenzen längere Zeit hindurch stationär gewesen sind, oder schließlich im Reparationsstadium und deshalb häufig gerade in den mehr zentralen Partien. Überhaupt gibt das ganze Bild der Hornschicht bei Psoriasis mit deren beständig wechselnder Aufspaltung in dickere und dünnere Lamellen und den bald kernhaltigen, bald kernlosen Schichten, als Ausdruck der häufigen Schwankungen in dem Verhornungsprozeß und den damit folgenden ungleichen Spannungsverhältnissen, schon an und für sich ein ganz gutes Bild von dem Stadium, worin jeder einzelne Fleck sich befindet, und von der Intensität, womit der Prozeß verläuft.

Diese Veränderungen in der Hornschicht passen im großen und ganzen gut zu dem, was frühere Untersucher mitgeteilt haben. Die meisten sind allerdings bezüglich dieses Punktes sehr schweigsam. Die Parakeratose räumen sie sozusagen alle ein, wenn sie ihr auch höchst verschiedene Bedeutung beimessen. Aber ihr wechselnder Verlauf hat nur im geringen



Grade das Interesse erweckt. Nur einzelne, wie z. B. Ehrmann, besprechen diesen Wechsel zwischen rein hyperkeratotischen Partien und solchen, wo gleichzeitig Parakeratose vorgefunden wird, ausführlicher: Die Parakeratose ist in frischen Fällen am stärksten ausgesprochen, während bei älteren die Hypertrophie mehr in den Vordergrund tritt, ohne daß jedoch auch hier das Erhaltenbleiben der Kerne vermißt wurde. Gleichzeitig wird der lose Aufbau mit Höhlenbildungen erwähnt. Pinkus hebt hervor, daß die Schuppe im Beginn den untersten Teil der Hornschicht daselbst, theoretisch also von normalen Zellschichten gedeckt sein sollte; dies bekommt man jedoch nur selten und nur andeutungsweise zu sehen. Hingegen tritt dieses Verhältnis deutlich bei Effloreszenzen an den Handflächen und Fußsohlen hervor, wie dies auch Jadassohns und Burgeners Arbeiten besagen. Und doch kann ich mir vorstellen, daß eine gründliche Untersuchung und Auseinandersetzung der Verhältnisse der Hornzellen, wie sie hier geschehen soll, uns all den vielen Streit erspart haben würde über die Veränderungen in der **hellen Schicht** und in der **Körnerzellenschicht.**

Hier beginnt nämlich erst recht die Uneinigkeit. Am wenigsten besteht sie betreffs der ersteren Schichte, indem die meisten, besonders die älteren Autoren, soweit sie überhaupt das Strat. lucid. erwähnen, einfach erklären, daß dasselbe bei Psoriasis fehlt; was sicher darauf zurückzuführen ist, daß es keineswegs eine leichte Sache ist, dasselbe distinkt und deutlich auf Schnitten mit den bisher angewendeten Färbemethoden darzustellen. Ebenso haben wir bis in die allerneueste Zeit nicht gewußt, welcher Natur das Eleidin ist, das dem Stratum lucidum seinen Charakter verleiht. Nachdem nun Ciliano, dem auch Wile seine Beistimmung gibt, bewiesen zu haben scheint, daß es sich, was schon Blaschko angenommen hat, um einen Eiweißstoff handelt, der sich ziemlich leicht im Wasser lösen läßt, kann es nicht verwundern, daß Präparationsmethoden, welche hierauf keine Rücksicht nehmen, über das Verhältnis des Eleidins bei Psoriasis keine Klarheit schaffen konnten.

Es sind jedoch schon früher Methoden zu dessen Darstellung angegeben worden und wir finden denn auch mehr oder

weniger bestimmte Auslassungen über das Schicksal des Eleidins bei Psoriasis sowohl in älterer als in neuerer Zeit. Einige behaupten, daß die helle Schicht unregelmäßig auftritt, bald fehlt, bald sich deutlich darstellen läßt (Groß, Mantegazza, Kromayer, der sie schließlich verdickt fand), oder daß sie wahrscheinlich immer fehlt (Brocq). Andere haben sie überhaupt nicht dartellen können (Kopytowski, Verrotti, Joseph und Deventer, Macleod). Unna gibt nur an, daß das Stratum lucidum nicht verdickt ist. Anderseits hat Bosellini, und früher auch Pecirka, das Eleidin immer erhalten gefunden (er hat jedoch nur 6 Effloreszenzen untersucht), nicht nur in einer einzelnen Zellschicht, sondern sich hineindrängend in die darüberliegenden Schichten, besonders in solchen Retefortsätzen, durch welche die Schweißdrüsenausführungsgänge der Oberfläche zustreben. Da er dies auch dort gesehen hat, wo das Keratohyalin fehlt, schließt er, daß dessen Vorhandensein von dem normalen Verhornungsprozeß unabhängig ist. Großes Aufsehen erregten seinerzeit Löwes Angaben über das Stratum lucidum. Er fand dasselbe ungemein verdickt und stellte diese Proliferation als das Wesentliche bei den Veränderungen bei Psoriasis auf, und wollte diese deshalb nicht als eine Parakeratose, sondern als eine einfache Hyperkeratose (!) aufgefaßt wissen. Das Widersprechende und Unhaltbare hierin, sowie die Unzuverlässigkeit der ganzen Arbeit und die Nichtübereinstimmung zwischen den Angaben und den Bildern, auf die sie sich stützen sollten, sind vor langem kräftig u. a. von Ries widerlegt worden und diese Anschauung wird nun eher als ein Kuriosum genannt. Um so merkwürdiger wirkt es, wenn noch im Jahre 1899 bei Sellei eine Angabe gefunden wird, wonach das Stratum lucidum bei Psoriasis bis auf das drei- und vierfache verdickt ist. Wie S. zu diesem Resultat gekommen ist, läßt sich nicht kontrollieren, da er nicht mit einem Worte erwähnt, welche Methoden er für seine Untersuchungen auf Eleidin angewendet hat. Auf einer Verwechselung der Begriffe oder Worte muß es beruhen, wenn Thin bedeutend früher (1881) die helle Schicht erhalten, aber nicht gut abgegrenzt gefunden hat. Seine Beschreibung des Stratum lucid. paßt nämlich in jeder Beziehung auf das Stratum granulosum.



Meine eigenen Untersuchungen über das Verhalten des Eleidins während des Verlaufs der Psoriasis stehen eher in Übereinstimmung mit jenen, die für ein unregelmäßiges Vorkommen sprechen. Ein wohlentwickeltes Stratum lucidum wird bei Psoriasis niemals angetroffen. Es muß aber hierzu bemerkt werden, daß ich nur betreffs einer kleineren Anzahl von Fällen Nutzen aus der neuesten Auffassung der Eiweißnatur dieses Stoffes ziehen konnte. Auf Schnitten, die von Anfang an ohne Anwendung von Wasser behandelt wurden (sofortige Härtung in absolutem Alkohol), habe ich weder bei Kongorot- (Buzzi) noch bei Nigrosinfärbung jemals eine ganz zusammenhängende Schicht der charakteristischen Eleidinkörner nachweisen können. In einer Anzahl von Fällen fehlten sie fast vollständig, in anderen waren sie wohl innerhalb größerer Strecken der Effloreszenzen zu sehen, aber keineswegs überall gleich reichlich. Bald tritt das Eleidin nur fleckenweise auf, bald in kürzeren, bald in längeren Zwischenräumen. Häufig sehen wir es in mehreren Lagen über einander, also in anscheinend normaler Menge, wobei es mit unregelmäßiger Begrenzung sich in die Hornschicht hineinschiebt, während gleichzeitig die einzelnen Körner oder „Tropfen" von sehr wechselnder Größe sind oder sogar zu größeren oder kleineren unregelmäßigen Laken zusammenfließen. Sehr häufig sind die Eleidinhaufen hier überhaupt auffallend groß, was nach Bizzozero vielleicht gerade dann der Fall ist, wenn der Stoff neu gebildet wird. An anderen Stellen findet sich das Eleidin im Gegenteil in einer einzelnen oder höchstens zwei Schichten, gleich einer stark gefärbten, glänzenden Perlenschnur, worin auch hie und da weniger regelmäßige, langgestreckte „Tropfen" parallel mit der Oberfläche gesehen werden.

Am meisten leidet das Eleidin im Zentrum, häufiger gelingt es Reste hiervon in der Peripherie nachzuweisen. Und es kann gleich gesagt werden, die helle Schicht scheint in bedeutend höherem Grad als die Körnerschicht bei der abnormen Verhornung zugrunde zu gehen. Vielleicht beruht dieses Verhältnis ausschließlich oder hauptsächlich auf der ungleichen Schnelligkeit, womit die zwei Schichten wiedergebildet werden. Die überliegende Hornschicht kann allenfalls in einem ganz schmalen Streifen normal sein, aber am häufigsten enthält sie doch flache, stark gefärbte Kerne; und solche können sogar zwischen den Eleidintropfen gefunden werden, so daß man an solchen Stellen geradezu von einer kernhaltigen Eleidinschicht reden kann. Es wird deshalb das Auftreten des Eleidins bei Psoriasis am allerhäufigsten Glied in einem Regenerationsprozeß sein, der die Bildung einer normalen Hornschicht anstrebt, sie aber noch nicht erreicht hat, und der jeden Augenblick wieder abgebrochen werden kann; gewöhnlich geschieht dies, bevor die Wiederbildung des Eleidins angefangen hat.

Bosellini hat übrigens darin Recht, daß das Vorhandensein eines Strat. lucid. nicht notwendigerweise das Vorkommen von Keratohyalin in den Zellen unter der hellen Schicht erfordert. Man kann nämlich



Eleidin treffen, auch wenn das Keratohyalin fehlt (siehe Fig. 5), jedoch nur auf kurze Strecken und in einer einzelnen oder wenigen Schichten. Aber umgekehrt sieht man das Keratohyalin bedeutend häufiger erhalten, ohne daß der Nachweis einer Eleidinschicht gelingt. Die zwei Formen der Umbildung in den der Verhornung verfallenden Zelle können demnach unabhängig von einander erscheinen und können nicht als verschiedene Stadien in demselben Entwicklungsprozeß betrachtet werden. Daß aber eine abnorm verlaufende Verhornung Störungen in nur einer Richtung zur Folge haben sollte, wie es anzunehmen wäre, falls Bosellinis Angabe überall paßte, ist kaum zu erwarten. Das wechselnde Vorkommen des Eleidins bei Psoriasis scheint uns eher Schwankungen im Verhornungsprozeß anzudeuten, die uns schon bei der Betrachtung der fertig gebildeten Hornschicht in den Psoriasisschuppen aufgefallen sind und für die wir durch Untersuchung des Verhaltens des Keratohyalins eine weitere Stütze erhalten.

Die anscheinende Unabhängigkeit von Keratohyalin und Eleidin, die ich bezüglich der Parakeratose bei Psoriasis konstatieren konnte, steht zwar im Widerspruch mit den neuesten Untersuchungen von Bizzozero über Parakeratose in experimentell hervorgerufene Läsionen der Haut. Es ist ja möglich, daß die Bildung beider, Keratohyalin und Eleidin, notwendige Vorstadien einer normalen Verhornung sind. Die Frage dreht sich aber viel mehr darum, ob die zwei Produkte an der Bildung der Hornsubstanz teilnehmen, oder ob sie nur als Übergangszustände des Zellplasmas oder -fasernetzes (Kromayer [34], Bosellini), vor dessen vollständigem Eintrocknen betrachtet werden sollen. Aber selbst dann kann ich für das Auftreten des Eleidins kein Hindernis sehen. Bizzozero sagt ja selbst, daß bei dem Übergang von Parakeratose zu normaler Verhornung erst das Keratohyalin wiedergebildet wird, dann das Eleidin. Nichts ist dann wahrscheinlicher, als daß man während eines bestimmten Zeitpunktes Keratohyalin ohne Eleidin antreffen kann. Bosellinis Angabe über das Vorkommen von Eleidin ohne unterliegende Körnerschicht sucht Bizzozero, der selbst dergleichen nicht gesehen hat, durch die Annahme zu erklären, daß die Keratohyalinbildung aus diesem oder jenem Grunde nach einer kurzdauernden Wirksamkeit wiederum aufhört, während das Eleidin sich noch eine Zeit lang hält; es entsteht dagegen niemals ohne vorausgehende Keratohyalinbildung.



Betreffs der Psoriasis, wo der Zustand von Normal zu Abnorm häufig mit reißender Schnelle wechselt, ist dies ein naheliegender Gedanke. Und zur weiteren Erklärung kann der von B. selbst nachgewiesene Umstand dienen, daß das Eleidin weit besser Einwirkungen widersteht als das Keratohyalin. Welcher Art diese Einwirkungen nun immer sein mögen, es müßte sich bei hinreichender Untersuchung das eine oder andere Mal finden, daß das Keratohyalin wieder verschwunden ist, während das Eleidin noch besteht — und alles dies zeigt uns gerade die Parakeratose bei Psoriasis. Es scheint jedoch in der Regel das Keratohyalin leichter und bedeutend schneller als das Eleidin wiedergebildet zu werden; hiervon bekommen wir den deutlichsten Eindruck an Stellen, wo der Prozeß sich schon längere Zeit ruhig verhalten hat, oder wo die Verhältnisse so gut wie zu ihrem normalen Zustand zurückgekehrt sind. Eleidin kann hier noch vollständig fehlen, oder nur als schwache Spur nachweisbar sein, sogar auf langen Strecken, selbst wenn die Hornschicht schon wieder normal ist. Am häufigsten ist wohl der schnelle Wechsel im Gang der Verhornung ein Hindernis dafür, daß auch das Eleidin Zeit zur Neubildung gewinnt.

Ein Ausdruck für die größere Widerstandskraft dieses Stoffes ist es, wenn Bizzozero ihn oben in der Hornschicht über mehr oder weniger parakeratotisch verhornten Zellen nachzuweisen vermochte. Auch in normaler Haut soll Eledin ja ab und zu in den untersten Hornschichten angetroffen werden können (Rabl), an Handflächen und Fußsohlen sogar mit größerer Häufigkeit (Ranvier). Dasselbe läßt sich gelegentlich bei Psoriasis beobachten (Fig. 5): Meistens nur fleckenweise, als eine einzelne kurze Reihe von Körnern, manchmal jedoch auch als eine breitere und längere Schicht in 3—5 Reihen über einander. Aber das Frhaltenbleiben des Eleidins in der Psoriasisschuppe scheint mir doch eher ein Zufall. Nur in Effloreszenzen von der Handfläche habe ich (26) es in größerer Menge nachweisen können. Bizzozeros experimentelle Untersuchungen über das Eleidin können übrigens keinen Anspruch darauf machen, erschöpfend zu sein; er scheint u. a. nicht den neuesten Beweis für seine Eiweißnatur zu kennen, und hat bei seinem Nachweis hierauf keine Rücksicht genommen.

Aus in gewöhnlicher Weise behandelten und gefärbten Schnitten ist es absolut unmöglich, sich eine Auffassung über das Verhalten des Stratum lucidum zu bilden. Selbst wenn ich aber einräumen muß, daß auch meine Untersuchungen hierüber nicht voll erschöpfend sind, so kann ich diesem Umstande doch nicht eine so große Rolle für die Auffassung der Veränderungen bei Psoriasis beimessen. Aber vielleicht können unsere Untersuchungen später Bedeutung bekommen für das Verhalten der Eleidinschicht bei einem abnormen Verhornungsprozeß, der Parakeratose, und dadurch, zusammen mit den gefundenen Veränderungen in der Keratohyalinschicht, auch für die normale Umbildung der Faserzelle zu Hornzelle. Die Wirkung der Zerstörungen in der Eleidinschicht sehen wir deutlich in der abnorm gebauten Hornschicht — auch bei Psoriasis. Hiefür ist, wie früher erwähnt, der deutlichste Ausdruck die Parakeratose, welcher aber, wie aus dem späteren hervorgehen wird, keineswegs eine so wichtige Rolle für die Auffassung der Natur des Leidens, wie dies von vielen der früheren Untersucher angenommen wurde, gebührt.

Eine ähnliche Auffassung könnte sich auch betreffs des Keratohyalins geltend machen. Aber dieses hat, leicht nachweisbar mittelst einfacher Färbemethoden, bedeutend größere Aufmerksamkeit auf sich gelenkt als das Eleidin, und vielleicht gerade deshalb Veranlassung zu mehr abweichenden Meinungen und kräftigerem Verfechten derselben gegeben. Der Zusammenhang zwischen seinem Auftreten und dem Verlauf der Hornbildung läßt sich auch bedeutend leichter herausfinden. Sei es, daß wir, wie Unna lehrt, das Vorhandensein von Keratohyalin in den Zellen der Körnerschicht als ein Resultat des Verhornungsprozesses betrachten oder mit Bizzozero und vielen vor ihm, als eine Bedingung für diesen, so sollte wohl dieser Streit über sein Auftreten bei Psoriasis überflüssig erscheinen — jedenfalls für die große Mehrzahl, welche die Parakeratose der Hornschicht einräumt. Und doch zeigt kaum eine andere der Veränderungen der Haut bei Psoriasis deutlicher, wie leicht eine unvollständige Untersuchung zu Resultaten führt, welche nicht volle Giltigkeit haben. Daß die Keratohyalinschicht bei Psoriasis normal ist (Löwe, Vidal und Leloir), daß sie

erhalten bleibt und sogar hypertrophiert (Neumann, Pecirka, Kopytowski), atrophiert (Leloir) oder sogar vollständig fehlt (Suchard, Macleod, Joseph und Deventer) ist alles zusammen richtig — aber nur teilweise. Es geht nicht an, wie dies geschehen ist, „immer" oder nur „häufig" hinzuzufügen. Eine nähere Betrachtung der Hornschicht könnte vor derartigen Mißverständnissen, die eine kategorische Abweisung verschiedener anderer Möglichkeiten involvieren, bewahren. Die beständige Gleichgewichtsstörung im Verlaufe des Verhornungsprozesses, für die der wechselnde Kernreichtum und der verschiedene Grad des Zusammenhanges der Zellenzüge einen Ausdruck gibt, muß von selbst die Vermutung einer vorhandenen Unregelmäßigkeit im Auftreten des Keratohyalins aufkommen lassen. Für die älteren Verfasser liegt wohl eine Entschuldigung dies übersehen zu haben in der damals herrschenden Unklarheit über den Zusammenhang zwischen dem Auftreten des Keratohyalins und der Hornbildung, selbst wenn richtig begriffen wurde, daß hier eine gewisse Wechselwirkung stattfand. Aber die Regelmäßigkeit, mit der das Verhältnis in so zu sagen jeder einzelnen Psoriasiseffloreszenz wechselt, hätte nicht übersehen werden dürfen. Allerdings sind, was die Bedeutung des Keratohyalins sowie die des Eleidins bei der Verhornung anbelangt, die letzten Worte noch nicht gesprochen. Aber es ist doch nun überall die Anschauung durchgedrungen, daß zu einer normal gebildeten Hornschicht ein wohlentwickeltes Stratum granulosum erforderlich ist (und vielleicht ebenso ein Stratum lucidum), während umgekehrt Mangel oder unvollständige Bildung desselben ein Erhaltenbleiben der Kerne in den Hornzellen zur Folge hat. „Fehlende Körnerschicht gibt kernhaltige Hornschicht" ist so zu sagen die Formel der Parakeratose geworden.

Fast alle späteren Autoren beschreiben denn auch das Verhalten des Stratum granulosum bei Psoriasis in Übereinstimmung mit den Tatsachen als beständig mehr oder weniger wechselnd. Durchgehends findet sich jedoch die Anschauung, daß dieses Wechseln von den verschiedenen Stadien der Krankheit abhängig ist, und auf einem beständigen Kampf zwischen zerstörenden und wieder aufbauenden Tendenzen, auf einer

beständig fortgesetzten Reparationsarbeit beruht, die sich auch in dem wechselnden Auftreten des Eleidins und in den kernlosen, normal aussehenden Zügen in der Hornschicht zu erkennen gibt. Fehlende oder mangelhafte Körnerschicht wird unter kernreicher Hornschicht gefunden — und umgekehrt. Diese Auffassung der Sache ist auch richtig. Aber manchmal wechselt das Verhältnis so schnell, daß es, wie wir sehen werden, schwer sein kann, den Zusammenhang zu finden.

Bei der Durchsicht einer sehr großen Menge von Schnitten und besonders, wenn wir der Entwicklung in Serienschnitten von Psoriasiseffloreszenzen während verschiedener Stadien folgen, kann der erste Eindruck häufig der sein, daß das Erhaltenbleiben der Kerne in der Hornschicht ziemlich unabhängig davon ist, ob ein wohlentwickeltes Stratum granulosum vorhanden ist oder nicht. Während es nämlich zu den Seltenheiten gehört, jedenfalls in frischen Stadien, eine Psoriasis anzutreffen, welcher nicht gerade der große Kernreichtum der Hornschicht ihr Gepräge gibt, gleichviel ob er nun mehr verteilt in den verschiedenen Lamellen vorkommt, oder in diesen ein zusammenhängendes Muster bildet, ist es anderseits auch nur ausnahmsweise der Fall, daß das Keratohyalin nicht ebenfalls in größerer oder geringerer Ausdehnung gebildet wird. Und wo es vorkommt, finden sich die Kerne in der überliegenden Hornschicht erhalten, sogar in reichlicher Menge; oft sind jedoch die alleruntersten Zellenreihen kernlos, aber sehr häufig habe ich auch eine kernhaltige Hornschicht unmittelbar über keratohyalinhaltigen Zellen in einer einzelnen oder sogar zwei Schichten angetroffen, gewöhnlich nur auf kürzerer Strecke.

Ebenso sind ab und zu Partien zu sehen, wo die Keratohyalinschicht ganz verschwunden oder mangelhaft gebildet, „atrophisch" ist, repräsentiert von einer einzelnen, vielleicht nicht einmal zusammenhängenden Reihe von Körnerzellen, und wo die deckende Hornschicht normal und kernlos ist, oder wo allenfalls nur hie und da Andeutungen von Kernen in den untersten Schichten vorkommen. Alle Möglichkeiten scheinen gegeben, alle Übergänge repräsentiert.

Daß der beständige Wechsel zwischen Parakeratose und normaler Verhornung das Vorhandensein von Keratohyalin, sowie von Eleidin in der Hornschicht über den kernhaltigen Zellreihen mit sich führen muß, wie Bizzozero dies annimmt und auch bei einem Teil seiner Untersuchungen gefunden hat, läßt sich wohl theoretisch nicht verneinen. Ich habe jedoch niemals Keratohyalin in den Psoriasisschuppen nachweisen können, dahingegen habe ich Eleidin, wie erwähnt, ab und zu gesehen. Beide Substanzen gehen ja doch, wenn auch mit verschiedener Schnel-



ligkeit, auch nach Bizzozeros Ansicht, ihrem Untergange bei den Veränderungen, die das Auftreten der Parakeratose bedingen, entgegen. Es müßten dann wohl jedenfalls nur Spuren sein, die sich höher oben in der Hornschicht nachweisen ließen, was B. auch zuzugeben scheint. Aber ich sehe nicht ein, warum eine parakeratotische Verhornung der nachfolgenden Zellschichten die schon gebildeten keratohyalin- und eleidinhaltigen Zellen verhindern sollte die Entwicklung zu Hornzellen zu vollführen. Auch läßt sich nicht ohne weiteres in B.'s experimentell hervorgerufener Parakeratose ein Beispiel erwarten, dem ein so ganz anders gearteter Prozeß, wie es die Psoriasis ist, genau folgen würde.

Ebenso wechselnd wie das Verhältnis zwischen Hornschicht und Körnerschicht ist, ebenso mannigfaltig ist die Körnerschicht selbst in ihren wechselnden Formen. Alle Grade von vollständigem Mangel zu übermächtiger Entwicklung werden gefunden; Strecken mit wohlentwickelter Körnerzellenbildung können schnell und plötzlich mit keratohyalinlosen wechseln, jede Strecke nur über einen einzelnen oder einige wenige Epithelfortsätze sich erstreckend. Ein andermal kann die Keratohyalinschicht auf langen Strecken nachgewiesen werden und — besonders nach der Peripherie der Effloreszenzen hin — ziemlich wohl erhalten oder anscheinend in vollständig normalem Grad viele Schnitte hindurch vorhanden sein. In anderen Effloreszenzen wiederum, besonders ganz frischen und kleinen, wo der Prozeß in schneller Entwicklung ist, fehlt das Keratohyalin so gut wie vollständig und erst ganz gegen die Peripherie hin tritt es regelmäßig auf, wo die Haut wiederum beginnt ein normales Aussehen anzunehmen; aber selbst hier kann man noch eine Zeitlang die überliegende Hornschicht kernhaltig finden. Doch ist es keineswegs selten, auch in solchen Effloreszenzen, auf ganz kurzen Strecken zeitweise Keratohyalin in anscheinend normaler Menge unter kernführenden Hornschichten anzutreffen. Aber um solche Keratohyalininseln herum und auch sonst in größerer oder geringerer Ausdehnung findet man häufig in der obersten Reihe abgeflachter Zellen des Epithels unter der Hornschicht eine ganz feine Körnelung, manchmal nur mit starker Vergrößerung zu entdecken und dann nicht selten in bedeutend weiterem Umfange, selbst in den zentralen Partien und frischen Effloreszenzen, als es von vorneherein zu vermuten war. Oder ungleich große Keratohyalinkörner treten spärlich auf, verteilt auf eine oder zwei der obersten Zellenschichten, häufig nur fleckenweise sichtbar. Und selbst wo das Keratohyalin überhaupt mehr regelmäßig auftritt, ist die Körnelung in den einzelnen Zellen oft weniger reichlich als normal, oder die Körnchen sind alle auffallend klein.

Im Gegensatz hierzu treffen wir in älteren Effloreszenzen, oder wo der Prozeß zur Zeit ruht, auf langen Strecken, und nicht immer nur gegen die Peripherie hin, aber doch gewöhnlich mit kurzen Unterbrechungen, eine wohlentwickelte Körnerschicht (siehe Fig. 2). Daüber sind dann die alleruntersten Hornschichten in der Regel nicht kernhaltig, aber sie

können es sein. An einem solchen mehr oder weniger zusammenhängenden Keratohyalinband sind dann kleine Anschwellungen zu sehen, meistens flach keilförmig mit der Basis gegen die Hornschicht, so daß das Strat. granulosum hier aus 4—6 Reihen Zellen besteht, die unterste jedoch nur mit sehr spärlichen Keratohyalinkörnchen. Übrigens ist die Körnelung in solchen Fällen meistens sehr reichlich, bald mit durchwegs gleichen und kleinen Körnchen, bald mit größeren und kleineren Körnchen gemischt. Diese kleinen lokalen Hyperplasien in der Körnerschicht findet man am häufigsten, aber nicht ausschließlich dort, wo das Epithel überhaupt seine größte Entwicklung erreicht, also über den interpapillaren Fortsätzen. Kromayer, dem sich Mantegazza und Bosellini anschließen, ist der Anschauung, daß gerade an diesen Punkten und nicht über den Papillenspitzen sich eine Tendenz zur Erhaltung des Keratohyalins zeigt, indem die Proliferation über diesen letzteren die einzelne Faserzelle schneller zur Verhornung bringt. Dieses Verhältnis ist nach meiner Ansicht jedoch nicht so konstant, um hieraus eine Regel ableiten zu können; auch in dem suprapapillaren Teil des Epithels treffen wir bei Psoriasis das Keratohyalin erhalten, ja ab und zu sogar hypertrophiert. Unna aber scheint gerade die entgegengesetzte Meinung zu haben, nämlich daß das Keratohyalin normal am reichlichsten gerade über den Papillen vorkommt, unter den A-Zellen in der Hornschicht.

Diese ganze anscheinende Verwirrung im Verhalten des Keratohyalins bei Psoriasis, worunter totaler Mangel, Atrophie, normales Auftreten und Hypertrophie Verhältnisse sind, die einander sozusagen Schlag auf Schlag ablösen können, hat indessen ihre volle Berechtigung. Nur weniger umfassende Untersuchungen können, wie dies früher geschehen ist, zu einer einseitigen Auffassung und Anspruchserhebung auf Alleingültigkeit jedes einzelnen Zustandes führen. In jedem Psoriasisfleck der über die allererste, stürmische Entwicklungsstufe hinaus ist, werden wir immer das Keratohyalin in größerer oder geringerer Menge erhalten finden — oder richtiger gesagt, wir werden beständig sehen, wie es von neuem gebildet wird, und wie es, wenn hinreichend Zeit dazu ist, dann wiederum das Auftreten des Eleidins zur Folge hat. Mit Leichtigkeit kann man dieser Reparationsarbeit folgen und sehen, wie zuerst das Keratohyalin und dann, aber bedeutend seltener, auch das Eleidin aus der gesunden Umgebung oder aus schon ganz oder teilweise restituierten Partien in der Effloreszenz, in schmalen Reihen und verringerter Menge sich hineinschiebt unter eine mehr oder weniger mächtige, kernführende Hornschicht. Häufig nur um



früher oder später einem neuen Zerstörungsprozesse entgegenzugehen.

Selbst die größten Gegensätze, Erhaltung der Kerne in der Hornschicht trotz Vorhandensein von Keratohyalin in den darunter liegenden Zellen — und anderseits das Verschwinden des Keratohyalins unmittelbar unter einer normalen, kernlosen Hornschicht, sind nur vorübergehende Stadien, auf die eine konsequente Untersuchung eines großen Materiales notwendigerweise stoßen muß. Jadassohn (97) und Darier haben beide früher bei anderen Hautkrankheiten die Kerne in der Hornschicht unmittelbar über einer sogar reichlich entwickelten Körnerschicht erhalten gefunden, ohne hierfür eine Erklärung geben zu können. Und vor ganz kurzem hat Bizzozero bei seinen experimentellen Studien über Parakeratose gerade dasselbe konstatieren können und ist dadurch zu einer ganz ähnlichen Anschauung gekommen, wie die hier geltend gemachte, die ebensowohl — wie früher angedeutet — betreffs des Eleidins gilt.

Trotz alledem ist das leitende Prinzip der Parakeratose nicht verrückt; kernreiche Hornschicht zieht über fehlende Körnerschicht, dies ist die Hauptregel. Aber der Totaleindruck ist ausschließlich durch die Veränderungen in der Hornschicht bestimmt; betrachten wir diese, so müssen wir gerade die eben beschriebenen Veränderungen in der Körnerschicht erwarten, und das Studium der letzteren muß uns wiederum das früher beschriebene Bild der Hornschicht vor Augen führen.

Die Veränderungen in den obersten Epithelschichten bei Psoriasis wechseln demnach wohl bedeutend, aber im großen und ganzen sind sie doch nur ein einfacher Ausdruck für die Schwankungen im Verlauf des Verhornungsprozesses, wenn sie auch Veranlassung zu recht widersprechenden Deutungen gegeben haben. Die Parakeratose, welche die Schuppenbildung bedingt, hat in der Regel den Schwund von Keratohyalin und Eleidin zur Folge; aber ihr ungleichmäßiger Verlauf läßt dies niemals überall und zu jeder Zeit hervortreten.

Anderseits scheinen die Verhältnisse in den übrigen Teilen des Epithels bei Psoriasis von den Verfassern von Anfang an



mit bedeutend größerer Einigkeit aufgefaßt worden zu sein, obwohl sie an und für sich komplizierter sind als die in der Horn- und Körnerschicht. Und es zeigt sich denn auch, daß es mehr eine einzelne der Veränderungen im Stratum mucosum ist, die das Interesse gefesselt hat, bei gleichzeitiger Vernachlässigung anderer, vielleicht weniger auffälliger, aber deshalb für die Auffassung der Natur des Leidens nicht weniger wichtiger Veränderungen. Für die meisten Autoren ist die Hyperplasie, ob sie ihr nun ein größeres oder geringeres Gewicht im Verhältnis zu den anderen in Epithel oder Kutis beobachteten Veränderungen beilegen, das wesentlichste Zeichen einer Affektion der

Faserzellenschicht.

Und es läßt sich auch nicht leugnen, daß gerade die Akanthose zusammen mit der Parakeratose vor allem dem mikroskopischen Bilde der Psoriasis seinen Charakter gibt. Sie tritt sehr früh im Verlauf der Krankheit auf, jedoch kaum in den allerersten Stadien, wie wir später sehen werden; und sie gehört jedenfalls mit zu den Veränderungen, die sich am längsten halten, wenn der Prozeß im Übrigen schon seinem Abschlusse nahe ist, wenn man auch nicht mit Sicherheit sagen kann, daß die Epithelverdickung immer das zuletzt sichtbare Zeichen des abgeschlossenen Leidens ist. Aber in gewissen Stadien, wenn nämlich einigermaßen größere Flecke sich längere Zeit stationär verhalten haben, wenn das Leiden also einen längeren, relativen Ruhestand durchgemacht hat — ohne deshalb immer unter den Begriff der „Psoriasis inveterata" zu fallen — kann diese Hyperplasie des Epithels sozusagen die am meisten hervortretende Veränderung werden und dann häufig dem ganzen Bilde ein Sondergepräge geben. Es ist daher nicht ohne Grund, daß die Akanthose die größte Aufmerksamkeit auf sich gelenkt hat, und von gewissen Seiten ist ihr sowohl früher und wie später, z. B. noch von Sellei, eine Bedeutung in der Pathologie des Leidens beigemessen worden, die weit über das Ziel hinausschießt. Nur Auspitz findet die Hyperplasie der Faserzellenschicht bei der Psoriasis so wenig bedeutungsvoll, daß er dieser



Veränderung keine Rolle für die Auffassung der Krankheit beimessen zu können glaubt.

Die Verdickung des Epithels[1]) muß im großen und ganzen als recht bedeutend bezeichnet werden. Sie zeigt sich vor allem in den interpapillaren Fortsätzen. In der Regel sind diese nicht allein verlängert, sondern gleichzeitig breiter als normal. Bald hat die Zunahme ein Übergewicht in der einen Richtung, bald in der anderen; manchmal hält die Verdickung nicht Schritt mit der Verlängerung in der Ausdehnung des ganzen Fortsatzes; ab und zu tritt sie erst unten an dessen Spitze auf, und diese verschiedenen Möglichkeiten bedingen eine reiche Variation im Aussehen der Retefortsätze.

Ist die Zunahme in der Länge überwiegend, werden die Fortsätze zylindrisch, bald verhältnismäßig breit, bald ganz schmal und schlank, ja fast fadenförmig (Fig. 6); oder sie nehmen Kegel- oder Keilform an, je nachdem sie gleichzeitig mehr oder weniger verdickt an ihrer Basis sind; oder schließlich können die Retefortsätze Keulen- oder Kolbenform mit einem kürzeren oder längeren „Hals", bald ganz schlank, bald breiter, und leichter oder stärkerer Anschwellung der Spitze annehmen. Diese ist bei den verschiedenen Formen manchmal stark zugespitzt, häufiger gleichmäßig abgerundet oder eckig oder schräg abgeschnitten. Hat hingegen die Zunahme in der Breitenrichtung die Oberhand, so erscheinen die Retefortsätze überhaupt kürzer, selbst wenn sie gleichzeitig in der Regel auch verlängert sind. Dabei kann die Zylinderform noch bewahrt sein, oder man trifft sie als flache, konische Auswüchse oder mehr oder weniger halbkugelförmige Ausbuchtungen aus dem Epithel. Sie können sich auf den Schnitten der quadratischen Form nähern oder noch mehr — die Breite wird größer als die Länge, so daß man eigentlich nicht länger von Fortsätzen reden kann. Das Epithel präsentiert sich hier als ein gleichmäßig verdicktes Band auf kürzere oder längere Strecken, sei dies nun darauf zurückzuführen, daß der Papillarkörper normalerweise an der betreffenden Stelle nur wenig entwickelt ist, oder — was nicht so selten der Fall zu sein scheint — die Akanthose wirklich eine Verwischung desselben zur Folge hat.

Oftmals bekommt man nämlich den deutlichen Eindruck, daß die Zunahme des Epithels geradezu mehr massiv ist, zu Zusammenschmelzung von Nachbar-Epithelfortsätzen führt, wobei die Papillen verwischt werden. Häufig, aber nicht immer, handelt es sich dabei um Fälle von Psoriasis, die sich sowohl klinisch als mikroskopisch als Papeln präsentieren, welche leicht erhöht über das Niveau der umgebenden Haut ein wohl abgegrenztes Plateau bilden. Anderseits können solche Fälle auch eine besondere Entwicklung des Papillarkörpers aufweisen, selten ist dies

[1]) Dieser Ausdruck wird hier und später häufig betreffs des „lebenden" Epithels gebraucht, also Strat. mucos., ev. mit Strat. granulos., als Gegensatz zur Hornschicht.

jedoch überall der Fall und geht häufig mit einer starken Unregelmäßigkeit in Länge und Entwicklung der Retefortsätze einher.

Eigentümliche Veränderungen in der Wechselwirkung zwischen dem Druck des Epithels und dem Gegendruck der Gefäßhaut müssen wohl als bedeutungsvoll für die Entwicklung dieser Verhältnisse angesehen werden, Veränderungen, über welche Klarheit zu erzielen es nicht leicht ist, die aber schon Robinson für die unregelmäßige Form der Retefortsätze verantwortlich gemacht hat. Es sind dieselben Wirkungen, die Unna sich als Grund für die Entwicklung einer maximal interpapillaren und gleichzeitig minimal suprapapillaren Faserzellenschicht denkt. Jedenfalls ist es mir nicht gelungen, neben dieser Umformung des Reliefs des Epithels gegen die Kutis, wo sie nicht gerade als im normalen Aussehen der Haut an der betreffenden Stelle des Körpers bedingt, betrachtet werden kann — was sich nur durch direkten Vergleich entscheiden läßt — andere eigentümliche Veränderungen so konstant zu finden, daß hierdurch eine Erklärung möglich würde. Aber selbst, wo man von vornherein erwarten müßte, vorzugsweise eine kompakte Verdickung des Epithels zu finden, kann sich eine Tendenz zur Bildung eines Interpapillarkörpers geltend machen; die Akanthose hat hier häufig eine wirkliche Neubildung von Epithelfortsätzen zur Folge, nur erreicht sie niemals nur annähernd dieselbe Entwicklung wie dort, wo normal vorkommende Fortsätze hypertrophieren.

Welches die Bedingungen für die erwähnte diffuse Akanthose nun auch sein mögen, scheint sie mir nur ein Ausgleiten des Papillarkörpers zu verursachen. Für Neumanns Anschauung, daß die Epithelfortsätze durch ihre beständige Verlängerung und kolbenförmige Verdickung sich allmählich einander nähern, zu einem Netzwerk zusammenschmelzen und so die Papillenspitzen abschnüren, die nachher zugrunde gehen, habe ich absolut keine Anhaltspunkte gefunden. Später haben Kopytowski und Pinkus ebenfalls von einem Abschnüren und Austrocknen der oberflächlichen Teile der Papillen, zugleich mit einer besonders tiefgehenden Parakeratose in den breiten interpapillaren Fortsätzen gesprochen, wie sie auch bei anderen Hautkrankheiten mit papillarer Hypertrophie



vorkommen sollen. Unna bestreitet, daß etwas derartiges stattfinden kann. Ich habe niemals etwas Ähnliches beobachtet, und Neumanns Auffassung kann ich mir jedenfalls nur als durch Mißdeutung von Querschnitten entstanden denken. Papillomatöse Bildungen geben sozusagen immer Veranlassung zu solchen; aber inwiefern Kopytowskis' und Pinkus' Angaben sich auf die sicher sehr seltenen Fälle von „Psoriasis verrucosa" stützen, geht nicht aus ihrer Beschreibung hervor, doch berechtigt diese nicht einen ähnlichen Irrtum wie bei Neumann zu vermuten.

Alles in allem hat die Akanthose bei Psoriasis also manchmal eine sehr wechselnde Entwicklung der Epithelfortsätze zur Folge — manchmal gar keine Folgen. Die Zunahme an Länge ist höchst verschieden. Neumanns Angaben, die Papillen betreffend, die auch auf die Fortsätze passen muß, wonach sie die 12—15 fache Länge des Normalen erreichen können, ist sicher übertrieben. Übrigens nennt Jarisch ganz ähnliche Größen. Aber es ist keineswegs selten, daß sie 6—7 mal so lang als die der umgebenden gesunden Haut sind, oder vielleicht noch mehr. Am häufigsten, jedenfalls in den früheren Stadien, beschränkt sich die Verlängerung wohl auf das 2—3fache des Normalen, häufig wird nicht einmal dies erreicht. Die Beurteilung wird doch immer eine Art Geschmacksache, da die interpapillaren Fortsätze auch normal verschieden entwickelt sind, selbst innerhalb sehr begrenzter Gebiete auf der Haut. Und unter demselben Gesichtswinkel muß die Breitenzunahme gesehen werden. Ein Teil hängt hier, wie gesagt, von der Lokalisation des Leidens ab; ein Teil von dem Alter der Person, indem sie z. B. bei Kindern durchgehends eine geringere Entwicklung als bei Erwachsenen erreichen.

Aber auch in derselben Effloreszenz kann man die verschiedensten Typen und Stadien repräsentiert finden (Fig. 7, Fig. 9, Fig. 18). Vorwiegend in frischen Fällen mit rascher Entwicklung und in größeren Flecken, wo der Prozeß betreffs seiner Intensität an verschiedenen Punkten wechselt, kann die Vielseitigkeit des Bildes ganz überraschend wirken. Stellen mit langen, schmalen Retefortsätzen wechseln mit anderen, wo die Fortsätze auf einer größeren Strecke ganz unregelmäßig in Form, Länge und gegenseitigem Abstand sind, um dann plötzlich von kürzeren oder längeren bandförmgen Verdickungen des Epithels abgelöst zu werden. Oder diese massive Proliferation wird von einer einzelnen, oder einer Reihe schlanker, spitzer, manchmal nur ziemlich rudimentärer Papillen unterbrochen. Eine jede Regelmäßigkeit scheint ausgeschlossen.

In älteren Effloreszenzen hingegen, die über das akuteste Stadium hinaus sind, sieht man häufig eine einzelne Type auf längere Strecken hin überwiegen (siehe Fig. 2), obschon die Proliferation nicht immer überall zu demselben Entwicklungsstadium geführt hat. Bald sind



hier die zylindrischen Epithelfortsätze im Übergewicht, bald sind sie alle mehr keulen- oder kolbenförmig. In besonders alten und längere Zeit hindurch stabilen Plaques werden häufig sehr schmale und lange Retefortsätze angetroffen, getrennt durch ebenso dünne, zugespitzte, faserförmige Papillen, so daß das ganze Epithel auf große Strecken hin oder sogar über dem größten Teil der Effloreszenz ein kammförmiges Aussehen bekommt. Aber dieser Bau, der von mehreren Seiten als typisch bei Psoriasis angesehen wird, kann auch in kleineren und frischeren Flecken gesehen werden, ja, manchmal in ganz frischen mit üppiger Epithelproliferation. Und recht plötzlich kann er alsdann von einem ganz anderen Typus abgelöst werden, vielleicht von seinem diametralen Gegensatz: Der bandförmigen (oder richtiger scheibenförmigen), massiven Verdickung des Epithels, die auch ab und zu gerade bei alten Psoriasisfällen angetroffen wird, aber vielleicht eher zu den Regressionsstadien gehört und z. B. an dem inneren Rande ringförmiger Effloreszenzen gesehen wird, wo der Prozeß seinem Abschluß entgegengeht. Nur bei Verrotti habe ich diese Form der Akanthose besprochen gefunden, und er findet sie gerade in der inneren, zentralen, involutiven Zone als Resultat der Verschmelzung der Epithelfortsätze.

Im Allgemeinen wird angegeben, daß die über den Papillenspitzen liegenden Teile des Epithels nicht an dessen Vermehrung bei Psoriasis teilnehmen, sondern im Gegenteil an Dicke abnehmen, atrophieren. Thin betont dies sehr stark. Robinson berichtet noch früher, daß die Dicke der Schicht nicht größer als auf normaler Haut ist und auf ein paar Zellreihen beschränkt sein kann. Radcliffe Crocker macht darauf aufmerksam, daß die Verdünnung der Reteschicht über den Papillen nicht in den frühesten Stadien gefunden wird. Im Gegensatz hierzu hat Pecirka nur kurz angegeben, daß auch die suprapapillaren Reteschichten verdickt sind, und Kopytowski findet ein starkes Wechseln von 1—2 bis zu 12, am häufigsten 5—6 Zellreihen. Je länger die Retefortsätze, desto dünner das Epithel über den Papillen, meint Sellei. Bezüglich der Atrophie gilt jedenfalls keine feste Regel.

Nicht so selten sind die suprapapillaren Epithelschichten auch hypertrophisch, sogar recht bedeutend, variierend von 6—10 Zellschichten namentlich über kurzen Papillen. Gewöhnlich folgen sie zwar nicht dem lebhaften Wachstum der Retefortsätze, bewahren aber die normale Dicke des Epithels. Andererseits ist es nicht außergewöhnlich eine leichte Verdünnung des Epithels über den Papillen zu finden, so daß diese nur von 3—4 Schichten Zellen gedeckt werden, die überdies schon ziemlich stark abgeflacht und parallel mit den Zellen der Hornschicht gelagert sind. Ja, das Epithel kann sogar auf ein paar oder nur eine einzelne Reihe stark eingeschrumpfter Zellen unter der deckenden Hornschicht reduziert sein; manchmal ist es kaum möglich, diese zu unterscheiden, so daß die parakeratotische Hornschicht auf einer kurzen Strecke ganz hinab bis zum Bindegewebe reicht, wie dies auch von Pinkus berichtet wird. Selbst wo nur eine einzelne Reihe Epithelzellen



erhalten sind, können einzelne derselben sich doch durch ihr dunkles körniges Aussehen als Reste der Keratohyalinschicht verraten. Aber gewöhnlich fehlt jegliche Spur von Keratohyalin gerade in diesen verdünnten suprapapillaren Schichten.

Es ist, wie erwähnt, keineswegs eine feste Regel eine so starke Atrophie des suprapapillaren Epithels bei Psoriasis anzutreffen. Gewöhnlich tritt sie nur fleckenweise über einer einzelnen oder einer ganz kurzen Reihe von Papillen auf, besonders dort, wo die Veränderungen überhaupt auf eine augenblicklich starke Wirksamkeit des Krankheitsprozesses deuten. Und ganz besonders ist diese suprapapillare Epithelatrophie mehr zum Zentrum hin zu suchen; in der äußersten Peripherie der Flecken wird sie jedenfalls niemals gesehen. Manchmal ist sie von einer loseren Zusammenfügung der Zellen begleitet, wobei unter der Hornschicht die besprochene Höhlenbildung entsteht. In den allerfrischesten Effloreszenzen wird sie nicht gefunden; das Leiden muß eine gewisse Zeit bestanden haben, die Flecken eine sichtliche Größe erreicht haben, bevor die Wechselwirkung zwischen den Veränderungen im Epithel und in der Kutis zur Epithelatrophie führt.

Aber auch die leichteren Grade von Atrophie werden nicht regelmäßig bei jedem Falle von Psoriasis gefunden. Sie können ganz fehlen oder jedenfalls sehr wenig auffallend sein. Manchmal wechseln atrophische Schichten auf kurzen Strecken mit solchen von normaler Dicke oder einem durch und durch verdickten Epithel. Andere Male charakterisiert jedoch eine leichtere Verdünnung des Epithels über den Papillen die ganze Effloreszenz, selbst wenn man auch hier, ab und zu, auf stärker atrophische oder anderseits normal entwickelte Partien stößt. Vorwiegend scheint die leichte Verdünnung der suprapapillaren Schichten mit mehr Regelmäßigkeit und in größerem Umfange in ziemlich frischen, oder auch in älteren, größeren Flecken angetroffen zu werden, die sich in einem Stadium verhältnismäßiger Ruhe befinden, nachdem sie zu Beginn eine recht akute Entwicklung durchgemacht haben. Und, wie wir später sehen, steht die Atrophie von Anfang an im Verhältnis zu einer besonders starken Intensität des Prozesses in den Papillen, wenn auch dieses Verhältnis mehr oder weniger verwischt werden kann, je älter die Effloreszenz wird.

Es ist in Wirklichkeit auch keine Regelmäßigkeit in diesem Verhältnisse zu erwarten, wenn die klinischen Symptome in Betracht gezogen werden. Bekanntlich wird als ein Hauptmerkzeichen bei Psoriasis angegeben, daß man bei vorsichtigem und hinreichendem Abkratzen der Schuppen, wenn zum Schluß auch das weiche, zusammenhängende Häutchen (Bulkleys Membran), das die untersten, parakeratotisch veränderten, aber doch stärker zusammengefügten Hornschichten repräsentiert, entfernt ist, zu einer glatten, blanken, lebhaft



roten Fläche kommt, die sich nach und nach mit einem Tau feiner Bluttropfen bedeckt. Dies ist der Läsion von Papillenspitzen zuzuschreiben, die nicht hinreichend von der gewöhnlichen, nicht verhornten Epithelschicht bedeckt sind. Falls es nun allgemein wäre, daß die Papillen nur von einer einzelnen oder höchstens ein paar Schichten abgeflachter Zellen unter der Schuppe bedeckt werden, so mußte dieser Bluttau sich schnell über der ganzen Fläche zeigen, vorausgesetzt, daß das Kratzen überall mit gleichmäßiger Kraft ausgeführt wird. Aber jeder, der den Versuch häufiger angestellt hat, wird wissen, wie dieses Symptom wechselt. Bald bringt die leichteste Berührung zahlreiche Bluttropfen in so reichlicher Menge hervor, daß sie schnell zu größeren oder kleineren Seen zusammenfließen; bald vermag selbst groberes Kratzen nur wenige und zerstreute minimale Blutpunkte hervorzubringen. Bisweilen treten die Hämorrhagien schnell an einer einzelnen Stelle der Effloreszenz auf, während das Abschaben an anderen, zur Erlangung desselben Resultates, noch fortgesetzt werden muß. Das Ganze paßt vollständig zu dem, was die Mikroskopie uns zeigt: eine gleichartige, bedeutende Verdünnung der suprapapillaren Epithelschichten kommt bei Psoriasis nicht vor, weder in einem einzelnen Fall oder noch in den einzelnen Effloreszenzen.

Im großen und ganzen führt die Akanthose also zu einer höchst unregelmäßigen Verdickung des Epithels. Die Epithelhyperplasie kann in einer Anzahl von Fällen ein scheibenförmiges Hervorspringen der Flecken über das Niveau der Haut bedingen, häufiger hat die Proliferation nur ein tieferes Hineinsenken der Epithelfortsätze in die Kutis zur Folge, während die Oberfläche sich in gerader Linie von den gesunden in die kranken Partien fortsetzt und höchstens eine ganz gleichmäßig abfallende Hervorwölbung im Zentrum dieser letzteren bildet. Dies paßt vollständig zu den klinischen Verhältnissen. Die Hyperkeratose, die Schuppe, läßt die Psoriasisflecken erhöht erscheinen, seltener, und gewöhnlich nur nach längerer Zeit, sehen die Effloreszenzen wie eine mehr oder weniger hervorspringende Papel aus.



Die Epithelverdickung nimmt in der Regel gradweise, aber im großen und ganzen recht schnell zur Peripherie hin, ab, so daß es einigermaßen leicht zu entscheiden ist, wo sie aufhört (siehe Fig. 18). In anderen Fällen, besonders wo sie überhaupt weniger stark hervortritt, nimmt sie so gleichmäßig gegen die Umgebung hin ab, daß es aus diesem Symptom allein unmöglich ist, die Grenze zwischen gesund und krank zu ziehen. Anderseits kann die Akanthose auch ziemlich plötzlich aufhören, der Übergang zwischen normalem und hypertrophischem Epithel geht ganz plötzlich vor sich. Dies ist z. B. häufig bei den papulösen Elementen der Fall, aber nicht ausschließlich an diese Form geknüpft. Und nicht immer geht der Übergang in die gesunde Umgebung auf gleiche Weise längs des ganzen Umkreises jedes einzelnen Fleckes vor sich. Auf der einen Seite kann das hypertrophierte, hervorspringende Epithel steil gegen das normale abfallen, auf der anderen fällt es ganz gleichmäßig schräge gegen dieses ab; auf einer Strecke der Effloreszenz gibt sich die Akanthose zu erkennen, indem sie plötzlich verlängerte Retefortsätze in die Tiefe entsendet, an anderen Stellen hält es vielleicht schwer, zu entscheiden, wo diese Veränderung ihren Anfang nimmt.

Ganz besonders in ringförmigen Effloreszenzen stößt man auf derartige Verschiedenheiten in der Abgrenzung der Akanthose; auf der jüngsten, vielleicht noch stark aktiven und vorwärtsschreitenden, konvexen Seite des Ringes kann der Übergang ganz schroff sein, während die Veränderungen überhaupt, und also auch die Akanthose, in den gegen das schon ausgeheilte Zentrum gewendeten Partien, wo der Prozeß häufig in starkem Rückgange ist, unmerkbar in das Normale hinübergleiten. Aber auch unter anderen Verhältnissen kann die Akanthose und mit dieser vielleicht der ganze Krankheitsprozeß zum plötzlichen Stillstand gebracht werden. Ich habe einzelne Male in Schnitten die Epithelhyperplasie mit einem Schlage aufhören gesehen, sobald sie ein Haar erreichte: auf der einen Seite desselben stark verlängerte interpapillare Fortsätze, auf der anderen vollständig normale Verhältnisse. Aber in der Regel respektiert die Krankheit allerdings solche Hindernisse nicht.



Der lebhaften Proliferation des Epithels, deren Resultat diese zeitweise mächtige Akanthose ist, entspricht eine schnellere Zellteilung. Mitosen werden denn auch oft in reichlicher Menge, obwohl verschieden häufig sowohl an verchiedenen Stellen in derselben Effloreszenz, als variierend nach dem verschiedenen Alter der Fälle und der größeren oder geringeren Intensität des Prozesses, angetroffen. In so gut wie jedem Fall von Psoriasis, wo die Akanthose überhaupt erkennbar ist, werden sich immer Partien finden, wo 2 und 3 Kernteilungsfiguren im Gesichtsfeld zu sehen sind (mit Immersion). Aber daneben kann man auf anderen und ziemlich langen Strecken vergebens suchen oder höchstens eine einzelne hie und da antreffen. Jedoch kann die Proliferation auch bedeutend üppiger sein; es gehört gar nicht zu den Seltenheiten, auf 4 bis 5 und mehr Mitosen in einem Gesichtsfeld zu stoßen. Und nicht nur in der Basalschicht, wo die Zellenneubildung ja normalerweise vor allen Dingen vor sich geht, und in den nächsten Zellenreihen, nein, ganz hinauf durch die Retefortsätze kommen sie mehr oder weniger häufig in der Faserzellenschicht vor. Ja — sogar über den Papillenspitzen, in den atrophischen suprapapillaren Schichten, und selbst in den stark abgeflachten obersten Zellagen direkt unter der Hornschicht, lassen sich ab und zu einzelne Zellen in Teilung nachweisen. Kromayer meint, daß sie häufiger gerade über der Zylinderzellenschicht als in derselben liegen. Mantegazza hat sie hingegen nur selten über dieser gesehen und niemals oben in der Nähe der Körnerschicht.

Die Epithelproliferation gibt sich auf noch einem Gebiet zu erkennen, nämlich in der Ordnung und dem Aussehen der Zellen der Retefortsätze und da vor allem der Basalschicht. Aber auf ein besonders charakteristisches Bild stoßen wir hier nicht. Die Akanthose ist für die Veränderung der Zellen, wo eine solche überhaupt vor sich geht, nicht allein bestimmend; andere Faktoren, von den gleichzeitig auftretenden Prozessen in dem darunter liegenden Bindegewebe herrührend, machen ihren Einfluß betreffs dieses Punktes geltend. Wir haben früher in der kernführenden Hornschicht und der unbeständigen Bildung der Eleidin- und Keratohyalinschicht die Wirkungen einer Parakeratose gesehen, die jedoch bedeutend tiefer im Epithel ihren Ausgangspunkt hat, selbst wenn wir noch nicht jede ihrer Spuren an diesen Stellen erkennen. Und nun machen wir die Bekanntschaft mit sehr auffälligen Veränderungen, durch welche die Gefäßhaut auf die Zellen des Epithels einwirkt.

In zahlreichen Effloreszenzen wird man in größerem oder geringerem Umfang ganz normale Verhältnisse an der Grenze zwischen Epithel



und Kutis finden. Die Basalschicht des Epithels wird von einer einzelnen Reihe ziemlich gleichartiger, bald etwas längeren, bald etwas kürzeren, im ganzen vielleicht mehr kubischen Zylinderzellen gebildet (siehe Fig. 20). Dies gilt in erster Linie von den Retefortsätzen, aber ziemlich häufig sind auch die Papillenspitzen von einer solchen regelmäßigen Bekleidung bedeckt, durchgehends jedoch von etwas kleineren Zellen. Überall, wo dies der Fall ist, ist der Prozeß im ganzen genommen zur Ruhe gekommen. Die Epithelproliferation kann wohl an der betreffenden Stelle stark ausgeprägt sein, aber sie greift im Augenblick nicht weiter um sich, jedenfalls nicht in demselben Grade wie in mehr akuten Stadien. In Fällen, wo die Akanthose überhaupt weniger stark hervortritt, beobachtet man deshalb auch keine Veränderungen in diesem Verhältnis. Aber wo der Prozeß mehr stürmisch verläuft, bringt die lebhaftere Akanthose auch Störungen in die gegenseitige Ordnung und die Form der Zellen. Die Zylinderzellen strecken sich in die Länge auf Kosten der Dicke, die Enden werden abgerundet oder sogar zugespitzt, so daß nach und nach eine Spindel- oder Fadenform unter den Zellen der Basalschicht der vorherrschende Typus wird. Diese Zellen sind in lebhafterer Teilung begriffen und die neugebildeten Zellen sollen Platz haben. Mit ihren zugespitzten Enden drängen sie sich zwischen die älteren, zerstören die Ordnung und drücken auf die Umgebungen; sie selbst werden Gegenstand eines entsprechenden Gegendrucks, ihre Form muß sich hiernach richten und der Längendiameter wird für alle Zellen noch größer.

Anstatt einer einzigen Schicht zylinderförmiger Zellen in der Peripherie der interpapillaren Fortsätze, finden wir eine zusammengestaute Menge von gewöhnlich ungleich großen, langgestreckten Zellen in 2—3—4 oder noch mehreren Schichten über einander. Ein Ausdruck hierfür ist, wenn Neumann u. a. annehmen, daß die Basalschicht von bis zu 6 Zellreihen gebildet sein kann; ja, Kopytowski gibt sogar an, bis zu 12 Schichten zylindrischer Zellen über einander zu finden, so daß die Retefortsätze manchmal von solchen allein aufgebaut waren. Audry teilt nicht diese Ansicht, im Gegenteil findet er hier keine ausgesprochenen Veränderungen.

In der Richtung gegen die Mitte der Fortsätze scheint jeder Versuch einer Ordnung zu scheitern; es gilt nur sich Platz zu schaffen. An den Rändern sind die Reihen noch erhalten, aber unterbrochen durch Einschub kleinerer, neugebildeter Zellen, die stark in einander eingreifend durch Einkeilung der zugespitzten Zellenpole. Mit den langen, zusammengedrückten, in der Regel stark gefärbten, von einem schmalen und wenig deutlichen Protoplasma umgebenen Kernen, die nach und nach alle gezwungen werden sich parallel und rechtwinkelig zur Oberfläche der Haut zu stellen, machen derartige Epithelfortsätze oftmals einen äußerst kompakten Eindruck mit deutlichem Streben nach Verlängerung: man glaubt fast sehen zu können, wie sie sich tiefer und tiefer ins Bindegewebe hineinbohren. Wir treffen dieses Bild sozusagen nur in



ziemlich schmalen, aber noch nicht besonders stark verlängerten, zylindrischen oder spitz keilförmigen Fortsätzen, während die breiteren, abgerundeten oder eckigen Fortsätze immer von einer einzelnen, regelmäßigen Schicht auffallend niedriger Zellen oft begrenzt sind; oder — was man auch sehen kann — diese letzteren Formen haben gar keine selbständig entwickelte Basalzellenschicht, sondern sind durch und durch von verschieden großen, runden, ovalen oder leicht eckigen Übergangsepithelien des gewöhnlichen Faserzellentypus aufgebaut, ohne irgendwelche Ordnung in regelmäßige Reihen.

Bei der erst erwähnten Ordnung der Zellen, die sich, wie erwähnt, mehr oder weniger hoch hinauf durch die Retefortsätze erstrecken kann, muß die Struktur der Faserzellenschicht dies entgelten. Die Zellen kommen auf einmal unter den Einfluß sowohl des erhöhten Druckes der zahlreichen neugebildeten Zellen in der Tiefe, als des Gegendruckes seitens der verdickten Hornschicht. Sie geben nach, werden mehr und mehr abgeflacht und in Reihen parallel mit der Oberfläche zusammengedrängt. Der Charakter der Faserzellenschicht als Übergangs-Epithel geht verloren; die langgestreckten Zellen an der Basis werden schneller von den quergestellten abgelöst als gewöhnlich, die auf die Hornschicht normal folgenden Reihen mehr oder weniger stark abgeplatteter Zellen nehmen an Anzahl zu. Schon Neumann ist dies auffällig gewesen, und mehrere andere haben später über dieses Verhältnis berichtet. Thin meint, es rührt von gewissen mechanischen Veränderungen im Rete her, hervorgerufen durch einen mäßigen und dauernden Druck des Exsudates aus den oberflächlichen Blutgefäßen im Korium. Daß es ein Resultat der Akanthose ist, läßt sich wohl kaum bezweifeln.

Aber es kommt durchaus nicht immer so weit mit der Veränderung im Aussehen der Zellen, und selten über größeren Partien auf einmal. Bisweilen geht die Proliferation nicht einmal gleich lebhaft überall in demselben interpapillaren Fortsatz vor sich. Andere Male wechseln die Begrenzungszellen nicht den Charakter in den Retefortsätzen, sondern im Gegenteil in dem Epithel über den Papillen. Möglicherweise machen sich hier Einwirkungen seitens des umgebenden Bindegewebes an gewissen Punkten stärker geltend als an anderen, Einwirkungen, welche jedenfalls oft gleichzeitig sich auf andere Weise im Epithel zu erkennen geben, worauf wir später zurückkommen wollen.

In einzelnen der besonders breiten Epithelfortsätze, wo die Proliferation übrigens wenig hervortritt, läßt sich zwischen den sonst im großen und ganzen normal gebildeten Epithelzellen ein Teil von ganz abweichender Form finden. Das sind protoplasmaarme, stark abgeflachte, spindel- oder faserförmige Zellen mit geraden, langgestreckten und sehr intensiv gefärbten Kernen, dicht neben einander geordnet in 2—3, vielleicht 4 parallelen Reihen in der Längsrichtung der Fortsätze, ohne durch andere Zellformen getrennt zu sein. Von der Peripherie der Fortsätze ausgehend, entweder

von der untersten breiten Grenzfläche zwischen Epithel und Kutis bei den eckigen Formen oder bei anderen, von der Spitze oder etwas seitwärts von diesen, erstrecken sie sich zentral oder manchmal etwas exzentrisch mehr oder weniger hoch hinauf gegen die obersten, abgeflachten Epithelschichten. Doch ist es nicht notwendig, daß alle Zellenreihen einander gleich weit folgen. Hierdurch werden die Bildungen, die sich im ganzen als schmale, stark gefärbte Bänder präsentieren, ab und zu ein wenig breiter unten bei den Spitzen der Epithelfortsätze als aufwärts gegen ihre Basis. Die Zellen entsprechen an Größe den vorerwähnten langgestreckten Basalzellen.

Kopytowski und Verrotti haben ganz ähnliche Bildungen beschrieben, jedoch nicht nur in den Epithelfortsätzen, sondern auch über den Papillen (Verrotti) und mit mehr ausgeprägter dreiseitiger oder fächerförmiger Anordnung, bei abnehmender Anzahl der Reihen vom Korium zur Oberfläche hin. V. unterscheidet zwischen größeren Zellformen, die für ihn nur Epithelzellen in Entwicklung sind und ganz ähnlichen kleineren, die er gerne als Endothelien auffassen möchte, welche die Begrenzung feiner, neugebildeter Gefäße, die sich von der Kutis ins Epithel erstrecken, repräsentieren. Kopytowski ist ganz derselben Ansicht, obwohl er die Größe der Zellen auf wenigstens das Doppelte der normalen Endothelzellen angibt; er meint, es sind dies Zellenformen, welche frühere Verfasser als Wanderzellen im Epithel beschrieben haben.

Weder Kopytowski noch Verrotti scheinen jemals Blutkörperchen in diesen Bildungen gefunden zu haben. Ich habe mich nicht davon überzeugen können, daß der Gedanke hinreichend begründet sei, es sollten dies Bindegewebsbildungen, Endothelrohre sein, man denke sie sich nun als Blutgefäße oder im Notfall als Lymphgefäße. Die von V. und K. beschriebene Anordnung scheint mir nur im geringen Grad dafür zu sprechen. Die Größe der Zellen weicht, wie erwähnt, nicht besonders von dem ab, was man sonst im Epithel findet, und überschreitet jedenfalls die der gewöhnlichen Endothelzellen. Und sie treten nicht nur in zwei Reihen auf, wie man sie sich als die Wände eines der Länge nach getroffenen Kapillargefäßes denken müßte, sondern in 3 bis 4 mit größeren oder geringeren Zwischenräumen. Niemals sind sie derart angeordnet, daß man den Eindruck von Querschnitten von Gefäßen bekommen könnte, was eigentlich zu erwarten wäre, wenn es sich wirklich um solche handelte. Und schließlich habe ich niemals diese Zellen in irdendwelcher Verbindung mit den Endothelien der Papillargefäße stehen gesehen, was nach Kopytowskis und Verrottis Meinung stattfinden soll. Sie sind wahrscheinlich nur als Epithelzellen ganz derselben Art aufzufassen, wie die, welche die Proliferation im Epithel während ihrer lebhaftesten Stadien kennzeichnen.

Es bleibt dann noch die Erklärung ihres Auftretens in schmalen Reihen parallel mit der Achse der Retefortsätze übrig — außerhalb derselben habe ich niemals ähnliche Bildungen gesehen. Falls, wie ich meine, die Akanthose wirklich hie und da ein Verschmelzen naheliegender inter-



papillarer Fortsätze mit Zurückdrängen des zwischenliegenden Bindegewebes zur Folge hat, so wie Neumann es sich in älteren Fällen vorstellt, und was auch Sellei gesehen zu haben meint, ließe es sich wohl denken, daß diese langgestreckten, flachen Zellen gerade an den Stellen gefunden würden, wo die Verschmelzung vor sich gegangen war. Sie müßten dann die letzten Spuren einer früher kräftigen Proliferation repräsentieren, Rückbildungen, nicht Neubildungen sein. Die wechselnde Länge der Zellreihen und ihre manchmal etwas breitere Form an der Spitze als an der Basis der Retefortsätze könnte hierzu sehr wohl passen. In den früher besprochenen Epithelplatten, wo der Papillarkörper mehr oder weniger verwischt ist, sieht man diese Bildungen so gut wie nicht. Hier ist die Zusammenwachsung vielleicht längst vollzogen. Da Einwachsungen feiner Endothelgefäße indessen in akanthotisches Epithel vorkommen können, läßt sich ihr Vorkommen auch bei Psoriasis wohl nicht von der Hand weisen. Nur hat das oben beschriebene Bild auf mich keinen hierfür überzeugenden Eindruck gemacht.

Über den Papillenspitzen kann, wie gesagt, dieselbe Umformung der Begrenzungszellen gegen die Kutis wie in den Epithelfortsätzen stattfinden, und an mehreren Stellen läßt sich dies recht regelmäßig sehen, ohne daß die vorhandenen Veränderungen in den Fortsätzen besonders auffällig sind; aber ebensogut kann eine, in der Regel ziemlich niedrige Zylinderzellenschicht erhalten sein, oder wir stoßen sofort auf ein ausgeprägtes Übergangsepithel ohne besonders ausgebildete Grenzschicht. Viele Male, und besonders wo die suprapapillare Atrophie sich stärker geltend macht, sind alle Zellen schon von Anfang an mehr oder weniger abgeflacht, selbst wenn mehr als eine einzelne oder ein paar Schichten erhalten sind. Überhaupt gibt sich die Akanthose hier gewöhnlich bedeutend schwächer zu erkennen als in den interpapillaren Fortsätzen, und sie allein ist es augenscheinlich nicht, die den Zellen einen besonderen Charakter verleiht. Mit ihr wetteifern die Veränderungen, die gleichzeitig im Bindegewebe vor sich gehen, und die besonders kräftig das Epithel durch die Papillen und namentlich an deren Spitzen beeinflussen werden. Es kann manchmal recht schwer sein, zu entscheiden, welcher Prozeß zu einem bestimmten Zeitpunkt den größten Einfluß hat; oft liegt vermutlich ein Resultat des Zusammenwirkens beider vor.

Der Prozeß, der neben der Akanthose am allermeisten die Epithelveränderungen bei Psoriasis bedingt, ist das Vorhandensein eines Exsudates, teils serös, teils zellulär, in und zwischen den Zellenreihen. Wir treffen hier etwas Gewebsfremdes, etwas von außen Zugeführtes, das sowohl auf die Ordnung als auf die Struktur der Epithelzellen störend wirkt. Gerade hierdurch geben sich die Veränderungen der Kutis am deutlichsten in der Epidermis zu erkennen, gerade

hier bekommt die Betrachtung des Papillarkörpers als ein Ganzes ihre größte Berechtigung. Selbst wenn wir deshalb mit gutem Grund die Besprechung der für das Epithel als solches charakteristischen Veränderungen mit der Akanthose und den sie begleitenden Umbildungen der Epithelzellen abschließen könnten, bestimmt doch das Exsudat in so hohem Grade das Aussehen des Epithels bei Psoriasis, daß die bisher gegebene Beschreibung ohne gleichzeitige Besprechung desselben unvollständig sein würde. Und in Wirklichkeit ist das Vorhandensein dieses Exsudates vielleicht nicht besonders mehr vom Zustande des Bindegewebes abhängig als, auf andere Weise, die Parakeratose und Akanthose. Jedenfalls beeinflussen die fremden Umgebungen ihrerseits das Exsudat derart, daß das Bild in der Epidermis wesentlich verschieden von Veränderungen ganz derselben Natur in der Gefäßhaut wird.

Die seröse Exsudation führt in der Epidermis vor allen Dingen zu einem interzellulären

Ödem.

Dieses zeigt sich wie immer in einer Erweiterung der interepithelialen Saftspalten in verschiedenem Grad, selten überall gleichmäßig. Nur in Effloreszenzen, die ein gewisses Alter und eine gewisse Ausdehnung erhalten haben, tritt es mehr regelmäßig auf durch das ganze Epithel hindurch, von der Basalschicht bis hinauf zur Hornschicht, am stärksten in den mehr zentralen Partien hervortretend, oft aber auch deutlich bis hinaus zur Peripherie erkennbar. Oder, was nicht selten der Fall ist, solche Partien mit gleichmäßiger Erweiterung der Lymphspalten wechseln mit anderen, wo sich das Ödem bald gar nicht nachweisen läßt, bald in geringerem, bald in stärkerem Grade entwickelt ist. In einigen Effloreszenzen fällt es überhaupt nur sehr wenig auf, wenn auch ein leichterer Grad von Ödem im Epithel bei Psoriasis niemals ganz fehlt.

Manchmal gibt es sich jedoch nur in den Spitzen der Retefortsätze zu erkennen, wo die Zwischenräume zwischen den mehr oder weniger normalen Zylinderzellen, oft auch durch mehrere Schichten, breiter als normal werden. In den höheren Graden lassen sich die erweiterten Lymphbanen ganz hinauf durch die Fortsätze verfolgen, ab und zu aussehend wie ziemlich regelmäßig verlaufende, parallele Kanäle (siehe Fig. 8), die von den Spitzen aufwärts gegen die quergestellten, dichter zusammengefügten Zellen in den obersten abgeflachten Schichten des Stratum spinos. unter die Hornschicht ziehen, so wie dies z. B. auch von Verrotti beschrieben wurde. Hier scheint das Ödem vorläufig auf stärkeren Wider-



stand zu stoßen, der — übrigens recht selten — sich zu erkennen geben kann in der Bildung kleiner variköser Erweiterungen der Kanäle, kleiner runder Lymphseen in den Ecken, wo mehrere Nachbarzellen zusammenstoßen. Daß eine lange dauernde Beeinflussung durch das aus der Tiefe hervordringende seröse Exsudat auf die Dauer nicht ohne Bedeutung auch für die obersten Zellenschichten wird, trotzdem das interzelluläre Ödem dort aufzuhören scheint, werden wir bald sehen. Übrigens verrät dieses Exsudat oft nur seine Anwesenheit zwischen den Basalzellen, wo es kräftiger vom Bindegewebe hineinströmt und in den höheren Schichten des Epithels, wo die veränderte Lagerung der Zellen sich dagegen stemmt, während der Strom auf seinem Weg durch die „Körper" der Fortsätze jedenfalls für eine Zeit reguliert wird, bis die andauernd zunehmende Menge auch hier ihren Einfluß auf die Lichtung der Lympheräume geltend macht.

Aber nicht allein in den interpapillaren Fortsätzen geschieht dieses Eindringen serösen Exsudats aus der Kutis. Auch das suprapapillare Epithel ist mehr oder weniger ödematös, und in der Regel geht die Exsudation bedeutend kräftiger gerade an den Papillenspitzen vor sich, wo die Veränderungen der Kutis, jedenfalls im Anfang, am stärksten hervortreten. In den mehr oder weniger verdünnten Epithelschichten weichen die Zellen, gleichviel ob sie nun zu dem langgestreckten, spindelförmigen Typus gehören oder ob sie nur den Übergangstypus, die gewöhnliche Faserzelle repräsentieren, unter dem steigenden Druck des Exsudatstromes aus den Papillenspitzen auseinander. Dieser dringt bald direkt hinauf gegen die Hornschicht, bald breitet er sich fächerförmig nach den Seiten, von der Spitze und von den Ecken, wo das Epithel in die Fortsätze abbiegt, aus. Nimmt das Ödem noch mehr zu, so wird schließlich die Struktur ganz gesprengt (siehe Fig. 11 und Fig. 16); die stab- und spindelförmigen Zellen werden unter einander verschoben, wobei die Reihen gebrochen werden, und die Übergangszellen bilden unordentliche Haufen kleiner und großer Zellen, mit einer höchst ungleichen Entwicklung der Interzellularräume. Die Grenze zwischen Gefäßhaut und Oberhaut ist nicht länger so scharf wie früher; aber es ist augenscheinlich nicht in dieser letzteren die Proliferation aus diesem oder jenem Grunde unregelmäßig geworden, man bekommt vielmehr den Eindruck eines beginnenden Zerstörungsprozesses. Wo das Ödem diese hohen Grade erreicht, wird es fast immer von einem zellularen Exsudate begleitet, mit dem wir gleich Bekanntschaft machen werden.

Auch bei den Retefortsätzen kann das interzellulare Ödem ab und zu eine ähnliche, gewöhnlich jedoch etwas weniger auffallende Verwischung der Grenzen gegen das Bindegewebe zur Folge haben, entweder seitlich auf einer kürzeren Strecke, wo dann eine selbständig entwickelte Basalschicht fehlt und die Übergangszellen abgerundet und in verschiedenem Grade verkleinert erscheinen oder an der Spitze, wo dann die langen, schlanken Zellen in Reihen gespalten werden, mehr oder weniger



hoch nach oben, fast wie Haare in einem Pinsel. So ist es wohl auch möglich, daß nicht die Proliferation allein Einfluß auf die Form der Zellen bekommt, sondern daß auch das eindringende Exsudat zu deren Veränderungen beiträgt.

Es ist jedoch nur in sehr begrenzten Partien, über einer einzelnen Papille, an einem einzelnen Epithelfortsatz oder höchstens an einer ganz kurzen Reihe auf einmal, daß die ödematöse Infiltration im Epithel so heftig auftritt. Und es deutet dies immer auf eine besonders lebhafte Intensität des Krankheitsprozesses, weshalb man es in kleinen, frischen, akut entwickelten Effloreszenzen am häufigsten sieht. Aber auch in älteren Effloreszenzen können diese Bilder erscheinen, vor allen Dingen in den zentralen Partien, manchmal zu wiederholten Malen, wenn aus diesem oder jenem Grunde die Krankheit neu auflebt. Übrigens ist es wohl erlaubt anzunehmen, daß die seröse Zuströmung überhaupt nicht gleichartig während des Verlaufes des ganzen Prozesses vor sich geht, sondern daß auch diese geringeren Schwankungen ausgesetzt ist, wenn sie sich auch nicht so deutlich zu erkennen geben.

In der Regel bleibt es bei einer mehr oder weniger leicht erkennbaren gleichmäßigen Erweiterung der Interzellularräume auf einer kürzeren oder längeren Strecke. Und neben dieser finden sich vielleicht einzelne Zeichen, die darauf deuten, daß eine Veränderung vorliegt, welche schon längere Zeit bestanden hat oder zu einem anderen Zeitpunkt deutlicher gewesen ist.

Es läßt sich nämlich nicht vermeiden, daß die stärkere Feuchtigkeit im Epithel schließlich auch den Zellen ihr Gepräge verleiht. Das Resultat sehen wir in der parakeratotisch gebildeten Hornschicht. Aber die Übergangsstadien werden auch häufig stärker ausgeprägt, besonders, wo gleichzeitig ein reichlicheres zelluläres Exsudat seinen Einfluß geltend macht.

Außer dem interzellulären treffen wir auch ein intrazelluläres Ödem in verschiedener Entwicklung. Dieses zeigt sich in einer mehr oder weniger deutlichen Vakuolenbildung in den Zellen (Fig. 16). Das Protoplasma hellt sich auf und wird von dem eintretenden Ödem zur Seite gedrängt. Die Zellkerne schrumpfen mehr oder weniger ein, sie lassen sich aber in der Regel noch gut färben, zum Teil sogar stärker als gewöhnlich. Sie bewahren entweder ihren Platz und werden freiliegend in einem Hohlraum vorgefunden, oder sie weichen zur Seite und legen sich gegen die Peripherie der Zelle. Manchmal werden die Kerne ganz abgeplattet, fast strichförmig, und sie können auch allmählich vom Ödem beeinflußt werden, so daß sie sich schwerer färben lassen. Es kann zu einer wirklichen Degeneration der Zellen kommen, nicht nur, wie dies gewöhnlich der Fall ist, zu einer „altération cavitaire" des Protoplasmas.

Die hydropische Veränderung der Zellen wird in sehr verschiedener Weise angetroffen. Bald nur in der Basalzellenschicht, entweder in den Retefortsätzen oder häufiger über den Papillenspitzen, sich von hier bald nach den Seiten ausbreitend, bald höher hinauf durch das Epithel ins



Stratum spinosum bis unter die Hornschicht reichend, die Zellen einzeln oder in kleinen Gruppen treffend. Aber am häufigsten und deutlichsten trifft man sie wohl gerade in den obersten Epithelschichten, wo das Ödem in seinem Vordringen aufgehalten wird, Zeit zu tieferer Beeinflussung der Zellen bekommt und deren Entwicklung zu normalen Hornzellen stört. Hier tritt die Hydropie fleckenweise über kürzere oder längere Strecken auf, mit Zügen von normalem Aussehen wechselnd, gewöhnlich gegen das Zentrum zunehmend, besonders bei kleineren Effloreszenzen Bänder verschiedener Breite, oder flache, nach unten konvexe, nach oben gegen die Hornschicht plane Figuren bildend. Bald breiten sich diese Veränderungen der Zellen der obersten Schichten über Epithelfortsätze und Papillen aus, bald sieht man sie vorzugsweise über diesen letzteren, sich dann und wann in die Tiefe erstreckend oder mehr oder weniger regelmäßig geformte Keile mit der Basis gegen die Hornschicht bildend.

Eine solche stärkere Entwicklung des intrazellulären Exsudates, das übrigens in größeren und älteren Effloreszenzen ab und zu weit hinaus bis zur Peripherie vorgefunden werden kann, wird immer von einem entsprechenden reichlichen interzellulären begleitet. Und das Ganze kann entweder zu einer vollständigen Sprengung der Struktur mit unregelmäßiger Höhlenbildung in und außerhalb der Zellen führen, oder zu einer gleichartigen Homogenisierung größerer oder kleinerer Partien des Epithels (Fig. 8), was auch Kopytowski und Verrotti erwähnen. In letzterem Falle bildet das Epithel eine gleichmäßig, aber schwächer gefärbte Masse von unregelmäßiger Form, abgerundet oder bandähnlich, in welcher die stärker gefärbten, erhaltenen Epithelzellenkerne mehr oder weniger verteilt auftreten, an mehreren Stellen sogar in recht großen, lichten Höhlungen liegend. Die Zellengrenzen sind vollständig verwischt oder höchstens als ein loses Netzwerk dünner, fadenförmiger Struktur erhalten. Hierzu kommt dann ein reichliches zellulares Exsudat, welches das Bild noch mehr beeinflußt.

Mantegazza berichtet über ähnliche Veränderungen der Zellen, die schließlich zu molekularem Zerfall von Kernen und Protoplasma führen können, wobei die Grenzen verwischt werden und die Zellen zu einem kernigen Detritus zusammenfließen. Auch Kopytowski betont die Hydropie der Zellen in der Faserschicht, der Kern wird groß und vesikulös, das Protoplasma enthält Vakuolen. Früher schon hat Schütz sie durch die ganze Faserzellenschicht bis hinab in die Basalzellen verfolgen können. Audry meint, daß Vakuolenbildung in den Zellen häufig fehlt; andere Male tritt sie deutlich hervor und kann von Veränderungen der Kerne, Atrophie und Schwund des Chromatins begleitet sein. Die Hydropie kann ganz bedeutende Grade erreichen, zu vollständiger Aufblähung der Zelle führen und muß als mit zu dem Prozeß gehörend bezeichnet werden, ist also unabhängig von Komplikationen, wenn sie auch in hohem Grade inkonstant ist. Dahingegen legt Verrotti großes Gewicht auf diesen atropho-degenerativen Zustand der Epithelzellen, und gibt recht

ausführlichen Bescheid über seine Form und sein Auftreten. Auch für Jarisch spielt das Ödem im Rete und in den Zellen eine bedeutende Rolle; es ist im Verein mit Veränderungen in der Gefäßhaut für ihn das erste mikroskopisch nachweisliche Zeichen einer beginnenden Effloreszenz.

Andererseits leugnet Kromayer sozusagen ganz ein ödematöses Exsudat bei Psoriasis. Und Sabouraud betont die geringe Exoserose zum Unterschiede von den „Séborrhéiden"; nur bei ekzematisierter Psoriasis tritt eine seröse Exsudation neben und zwischen den typischen Veränderungen auf. Aber S. erwähnt auch die Entwicklung von Vakuolen zwischen den Epidermiszellen während der Bildung der Primärläsion. Macleod beschreibt die Psoriasis als Beispiel einer Hautkrankheit mit geringem inter- und intrazellulärem Ödem in der Epidermis, und Ehrmann findet keine auffälligen Veränderungen in den Zellen.

Unter dem zunehmenden Ödem in der Oberhaut leidet das Fasersystem der Zellen nur in geringem Grade. Sowohl Herxheimers Spiralen als die Fasern in den Zellen des Strat. spinos. treten bei Psoriasis sehr deutlich hervor, und lassen sich in der Regel ganz hinauf bis zur Hornschicht verfolgen. Wo die Proliferation ein dichteres Zusammenbacken der obersten, stark abgeplatteten Zellschichten zur Folge hat, lassen die Fasern sich jedoch nicht immer darstellen. Ein anderer Ausdruck für die Neubildung im Epithel ist es vielleicht, wenn an vielen Stellen besonders stark entwickelte und lange, in Zellen ziemlich hoch oben im Rete endende Spiralen angetroffen werden. Bei der zunehmenden Degeneration der Zellen verschwinden natürlich schließlich auch diese Fasern. Aber noch in stark hydropischen, lichten Zellen kann man sie häufig die Hohlräume um den Kern durchkreuzen sehen. Audry meint sogar, daß sie vollständig erhalten bleiben, wohingegen Neumann eine Schrumpfung der Fasern erwähnt, die sich jedoch als Reste ganz hinauf bis ins Stratum lucidum nachweisen lassen. Bosellini hat die Fasern dort zugrunde gehen gesehen, wo die am meisten ausgeprägten Veränderungen der Zellen vorkommen, während die Spiralen auch dort in sehr reichlicher Anzahl auftreten. Er bringt übrigens den Schwund der Fasern und des Keratohyalins in direkten Zusammeehang miteinander.

In der Regel hat die seröse Exsudation jedoch nur auf einer kürzeren Strecke eine so große Umwälzung im Aussehen des Epithels zur Folge. Oft kommt es nicht so weit, sondern bleibt bei einer mehr oder weniger deutlichen Erweiterung der Interzellularräume und einzelnen hydropischen Zellen. In anderen Fällen kann man hingegen wiederholt in Effloreszenzen auf stark ödematöse Partien stoßen, wo die lebhaftere Intensität des Krankheitsprozesses in noch höherem Grade sich zu erkennen gibt durch das Vorhandensein eines



zellulären Exsudates.

Dieses hat seine Entstehung einer erhöhten Einwanderung von Leukozyten aus dem Korium ins Epithel zu verdanken. Von den Spitzen der Retefortsätze bohren sie sich zwischen die Zellen der Basalschicht und der Faserschicht in die mehr oder weniger erweiterten Lymphräume. Von den Papillenspitzen aus oder noch mehr von der Seite einer Papille dicht an der Spitze, überschwemmen sie das suprapapillare Epithel in größerer oder geringerer Menge. Der Strom sucht überall seinen Weg zur Hornschicht. Bisweilen benutzen die Wanderzellen augenscheinlich den möglichst kürzesten Weg dahin, zu anderen Zeiten ziehen unbekannte Kräfte sie stärker nach einzelnen Punkten. Aber immer setzt die zunehmende horizontale Lagerung, Abflachung und festere Zusammenzimmerung der Epithelzellen der obersten Schichten ihrem Vordringen, sowie dem des Ödems, eine Grenze. Hier hört ihre Wanderung auf, hier wird es die Umgebung, die durch eine kräftigere Reaktion über ihr weiteres Schicksal bestimmt.

Die Leukozytendurchwanderung im Epithel wechselt sehr, ist aber bei Psoriasis immer erhöht. Man kann auf Fälle stoßen, wo dies auf langen Strecken nur wenig auffällt; aber dann stößt man plötzlich auf eine Stelle mit einer deutlich lebhafteren Einwanderung, vielleicht nur innerhalb eines einzelnen oder ein paar Nachbar-Epithelfortsätzen, vielleicht nur an einer einzelnen Papillenspitze. Oder die obersten Epithelschichten und die von diesen stammenden Hornschichten zeigen hie und da Spuren eines kurz vorher stattgefundenen kräftigeren Zustroms von Wanderzellen. Das sind die alten Stadien, wo der Prozeß zur Ruhe gekommen oder schon im Rückgang ist, nicht immer gerade in den größten Effloreszenzen, sondern bisweilen auch in kleineren Flecken, in Fällen mit einem von Anfang an weniger stürmischen Verlauf. In der Regel wechseln jedoch Partien mit einer im verschiedenen Grad erhöhten Leukozyteneinwanderung beständig mit solchen, wo sie sich nicht oder kaum nachweisen läßt; sie vollzieht sich niemals gleichmäßig überall. Aber die Wanderzellen im Epithel geben dem Bilde einen ganz ausgeprägten Charakter, und ihre Menge kann an ein-

zelnen Punkten oder auf größere Strecken, je nach der Akuität des Prozesses, eine Störung in die Struktur des Epithels bringen.

Die Leukozyten suchen, wie erwähnt, zur Oberfläche zu gelangen. Ein Teil kommt durch das Epithel durch, bis auf die Hornschicht, und kann sogar in die untersten, nicht ganz verhornten Zellenschichten dringen. Andere scheinen schon dort, wo der Zusammenhang zwischen den obersten, abgeflachten Epithelschichten stärker ist, einem Widerstand zu begegnen, der ihr Vordringen entweder vollständig abbricht oder es allenfalls verzögert. Die Folge wird in allen Fällen eine Ansammlung von Wanderzellen in diesen obersten Schichten des Epithels sein, spärlicher oder reichlicher gemäß der wechselnden Kraft des Stromes. Aussehen und Form der Ansammlungen wechseln in entsprechendem Grade. In einer Anzahl Fälle sind nur hie und da kleine Häufchen Leukozyten zu sehen, 3—6, vielleicht 10 oder noch mehrere dicht zusammengepackt zwischen den Epithelzellen, oder sie füllen auf einer begrenzten Partie die dazwischen liegenden Räume aus. Bisweilen liegen die Haufen sehr zerstreut, oft hingegen in großer Menge dicht beisammen. Bald ist es den Leukozyten gelungen, ganz unter die Hornschicht zu dringen, und sie liegen dann in kleinen flachen Nestern, leicht vergraben in den obersten Epithelschichten, oder sie wölben die darüber liegende Hornschicht hervor, um Platz zu bekommen. Bald finden wir sie nur zwischen den obersten, noch nicht verhornten Zellschichten, in der mehr oder weniger erhaltenen Keratohyalinschicht oder etwas tiefer. Diese kleinen Leukozytennester entsprechen vollkommen Munros „Mikroabszessen"; aber sie liegen nicht, wie M. meint, immer gerade unter der Hornschicht.

Wird der Zustrom reichlicher, so können die einzelnen Haufen einander Schlag auf Schlag in derselben oder in benachbarten Epithelschichten folgen. Sie nehmen an Größe zu, viele verschmelzen mit einander und bilden schließlich eine diffuse, flache Infiltrationszone zwischen den obersten Zellreihen des Epithels. Oder sie schieben sich als flache Bänder dicht zusammengepackter Leukozyten, dann und wann mit kleinen Anschwellungen, zwischen Epithel und Hornschicht. Wo die Leukozyteneinwanderung längere Zeit recht gleichmäßig auf größeren Partien vor sich geht, können diese flachen Anhäufungen sich über zahlreiche Epithelfortsätze und zwischenliegende Papillen erstrecken, 6—7, 10—12 und mehrere, in zusammenhängenden Zügen. In größeren Effloreszenzen kann dieses Verhältnis sich viele Male nach einander wiederholen, häufig mit nur kurzem Zwischenraum. Zu anderen Zeiten reichen solche Haufen nicht hinaus über die Breite von 2—3, vielleicht 4 Epithelfortsätzen, oft bedeutend weniger. Aber wo der Leukozytenzustrom nur rein lokal stärker erhöht ist, kann die Anhäufung auch mehr kompakt werden und sich in größeren runden oder elliptischen Höhlungen auf der Grenze zwischen der Hornschicht und dem übrigen Teil des Epithels sammeln und letzteres zum Teil aushöhlen. Oder es bilden sich mächtigere, dichte Infiltrate tiefer hinab zwischen den Zellen des Strat. spinos., über den Papillen



vielleicht zusammenhängend durch die ganze Dicke des Epithels vom Bindegewebe bis zur Hornschicht, und sich dann nicht selten von der Papillenspitze keilförmig verbreitend. (Fig. 22.)

In einer großen Anzahl Fälle wird dieses zelluläre Exsudat das vorherrschende. In Gruppen von 3—4, 10, 20, 50 oder 100 füllen die Leukozyten die Zwischenräume zwischen den Epithelzellen aus, umgeben sie auf allen Seiten, sprengen die Verbindung zwischen denselben, während beständig in der Peripherie durch die nur leicht erweiterten Interzellularräume neue hinzuströmen. Aber, wie schon erwähnt, erfolgt dieses Eindringen der Wanderzellen sehr häufig mit einer stärkeren serösen Exsudation, das Ödem im Epithel gibt sich gleichzeitig kräftiger zu erkennen, und beide im Verein führen zu Veränderungen, die sich an und für sich nur in ihrer Intensität von den schon geschilderten unterscheiden, die aber in noch höherem Grade dem Bilde seinen Charakter verleihen. Zwischen den eingewanderten weißen Blutkörperchen und um diese herum treten mehr oder weniger vakuolisierte Epithelzellen auf, einzeln, in Gruppen oder über größeren Strecken auf einmal. Das vorwärtsdrängende seröse Exsudat löst den Zusammenhang zwischen den Zellenreihen des Epithels, die Wanderzellen drängen sich in den stark erweiterten Lymphräumen, drücken auf einander und auf die Umgebungen, und das Ganze wird zu einer unordentlichen Masse von Leukozyten und Epithelzellen, in bunter Verwirrung, wie dies so häufig über Papillenspitzen zu sehen ist, an denen die Exsudation besonders lebhaft vor sich geht. Aber beide, der Lymphstrom und der Zellstrom suchen zur Oberfläche zu gelangen. Und hier, in den obersten Epithelschichten, bohren sich die Leukozyten in die auf Grund des Ödems homogenisierten Züge ein (Fig. 8), wo sie sich mit den Epithelkernresten mischen. Bisweilen lassen sie sich hier in einer einzelnen, ein paar oder mehreren regelmäßigen Schichten antreffen, eine Lagerung, die auf das Vorhandensein der Wanderzellen schon vor der Vollendung der zerstörenden Wirkung des Ödems auf die Epithelzellen deutet. Oder sie füllen mit Begier jeden Hohlraum aus, den das seröse Exsudat in das sonst so fest zusammengezimmerte Epithel unter der Hornschicht gesprengt hat.

Wir treffen dann auch hier Leukozytenanhäufungen, bald kleinere, repräsentiert von 15—20—30 Zellen, bald größere oder sehr große mit hunderten und tausenden Zellen, aber nun unter einer etwas anderen Form in recht gut abgegrenzten Hohlräumen, die oft wenigstens ebenso tief wie breit sind. Nicht selten verbreiten sich diese eitergefüllten Höhlungen auch zur Seite, parallel mit der Oberfläche über etliche Epithelfortsätze hin (Fig. 9). Oder sie sind zwar einzeln und etwas kleiner, folgen aber so dicht hinter einander, bisweilen nur durch äußerst schmale Epithelwände getrennt, daß der Eindruck fast derselbe wird; und oft fließen sie wirklich auch zum Schluß zu einer einzigen, langen, eitergefüllten Spalte in der obersten Schicht des Epithels zusammen. Diese „Eiterseen" können ganz hinauf unter die Hornschicht reichen, so daß die Decke von dieser gebildet wird, vielleicht mit einer



noch erhaltenen, schmalen Schicht von Keratohyalinzellen darunter. Sonst sind die umgebenden Epithelzellen mehr oder weniger hydropisch, und losgerissene, noch stärker veränderte Zellen kommen einzeln zwischen den Leukozyten vor. In die „Seen" münden stark erweiterte Lymphkanäle, und durch diese strömen neue Wanderzellen hinzu, nicht nur direkt hinauf von dem unterliegenden Bindegewebe, sondern auch schräg durch das umgebende Epithel. In diesen Seen liegt offenbar ein gemeinsamer Anziehungspunkt für ein größeres Gebiet.

Diese großen Zellen- und Lymphexsudate können oft hinab bis zu den Papillen reichen. Übrigens liegen sie nicht immer gerade direkt über den Papillenspitzen, sondern häufig etwas seitwärts von diesen oder ganz über einem der breiteren interpapillaren Fortsätze; oder die großen erstrecken sich von der Papillenspitze nach den Seiten über die Zapfen hin. Aber immer reichen sie ganz hinauf in die obersten Epithelschichten, obwohl nicht immer bis zur Hornschicht und niemals, selbst dort nicht, wo sie am zahlreichsten auftreten, wird ein neues Exsudat gerade unten unter einem älteren gebildet, so daß man niemals die Leukozythaufen in mehreren Schichten über einander auf einmal zu sehen bekommt.

Entsprechen die zuerst beschriebenen Zellhaufen, in denen die seröse Exsudation nicht gleich so stark hervortritt, vielleicht auf den ersten Blick weniger gut dem Begriffe „Abszeß", so wird dieser jedenfalls betreffs der letztgenannten Formen voll berechtigt. Alles ist in der Tat nur ein Ausdruck für verschiedene Grade eines und desselben „Suppurationsprozesses" im Epithel. Alle sind sie „Abszesse" von Natur, wenn auch nicht von Aussehen. Und bisweilen kann das seröse Exsudat in Verbindung mit einer bedeutenderen Degeneration der Zellen des Epithels in dem Grade Oberhand bekommen, daß eher von eitergefüllten Bläschen gesprochen werden muß (Fig. 10).

Hier sieht man mehr oder weniger regelmäßige, häufig nicht besonders große, aber auch größere, schmale und langgestreckte Hohlräume mit verhältnismäßig wenigen Leukozyten; diese können verteilt oder angehäuft zu einem größeren Klumpen im Zentrum liegen, oft aber auch dicht zusammengepackt nach den Seiten hin und ganz besonders oben unter der Decke bilden sie dickere oder dünnere Schichten. Im übrigen ist das Bläschen angefüllt mit einem homogenen oder schwach granulierten Exsudat mit einzelnen Resten degenerierter Epithelzellen, die hie und da noch zusammenhängen und sich ab und zu durch

erhaltenes Keratohyalin als von der Körnerschicht herrührend entschleiern. Von den Wänden können schmale Zipfel schwach gefärbter Zellreihen, auch keratohyalinhaltige, frei im Hohlraum flottieren. Vielleicht sind dies Reste gesprengter Scheidewände, die an anderen Stellen noch erhalten sein können, einzeln oder mehrere in derselben Höhlung, senkrecht oder schräg zwischen Decke und Boden verlaufend, zum Teil gegenseitig zusammenstoßend, die verraten, daß die größeren Blasen durch Zusammenschmelzen mehrerer kleiner entstanden sind.

Von den ganz kleinen Gruppen von Wanderzellen, die anscheinend vom Epithel recht unbeachtet bleiben, und der mehr diffusen, zugförmigen Infiltration, ist der Übergang ein ganz allmählicher zu den voll ausgebildeten, „mikroskoplschen" epithelialen Abszessen und purulenten Bläschen. Bisweilen ist nur eine Form der Exsudation vorherrschend; in anderen Fällen finden wir sie beide dicht neben einander in derselben Effloreszenz, häufig in verschiedenen Stadien unmittelbar nebeneinander. Aber ihr Los wird immer dasselbe. Das Epithel sucht sich möglichst schnell wieder dieser gewebefremden Elemente zu entledigen, welche das zellulare Exsudat repräsentieren. Die lebhafte Neubildung im Epithel und der schnellere Übergang in Verhornung in den obersten Schichten, die wir schon kennen gelernt haben, beschleunigt dieses Resultat. Aber wo größere Zellanhäufungen und Abszesse auftreten, wird die Reaktion des Epithels auf andere Weise viel deutlicher; wir werden Zeuge eines Reparationsprozesses bedeutend groberer Art.

Unter der beständigen Neubildung des Epithels ziehen die in den obersten abgeflachten Schichten eingeschlossenen Leukozyten mit hinaus zur Oberfläche. Betreffs der kleineren Anhäufungen, wo die Reaktion der Umgebungen nicht besonders hervortritt, geht dies ganz unmerkbar vor sich; betreffs der größeren jedoch können wir den Prozeß durch verschiedene Stadien verfolgen. Ursprünglich ist die Decke in diesen eitergefüllten Höhlungen von einer einzelnen oder ein paar Reihen abgeplatteten Epithelzeller gebildet, die obersten repräsentieren in der Regel die mehr oder weniger erhaltene oder vielleicht neugebildete Keratohyalinschicht, mitunter nur durch einzelne Zellen mit wenigen Körnern erkennbar. Aber bald verschwindet diese in die Hornschicht, und in den nun übrig bleibenden Zellen wird nicht mehr Keratohyalin gebildet. Der Abszeß rückt weiter vor, und die Decke besteht nun aus einer ganz



dünnen Hornlamelle in der Regel mit erhaltenen, doch nicht selten schwächer gefärbten, langgestreckten Kernen. Diese dünne Hornschicht wird an mehreren Stellen von dem hervordrängenden Abszeß leicht vorgewölbt. Findet sich oben zufällig eine der früher erwähnten Höhlenbildungen zwischen der Hornschicht und dem übrigen Epithel, so kann die dünne Lamelle sogar an diesem oder jenem Ende bersten, und wird ganz lose über den Eiterzellen liegend gefunden; aber in der Regel wird die Abszeßdecke durch den Druck nur fester und fester gegen die schon früher gebildeten Hornlamellen gepreßt.

Während dieses Stadiums gehören die Abszesse noch vollkommen dem lebenden Epithel an. An anderen Stellen bekommt man den Eindruck, daß sie zwischen der Hornschicht und dem Epithel liegen, erstere in die Höhe schiebend und mehr oder weniger ins Epithel eingesenkt, in wohlabgegrenzten Hohlräumen mit flacherer Decke und stärker gewölbtem Boden. Oder die Abszesse liegen schon zum größten Teil in der Hornschicht mit nur dem untersten, abgeflachten Pol in die obersten, schwach ausgehöhlten Epithelschichten vergraben. Alles dies sind nur Übergangsstadien. Es ist das Epithel als solches, das sich der Zellenhaufen zu entledigen sucht und sie in die Hornschicht hinausschiebt.

Und man sieht jeden Augenblick, wie dies vor sich geht. Am Rande des Abszesses, der bisher von einem Epithel umgeben gewesen ist, das wohl mehr oder weniger ödematös sein kann, wo aber doch die Zellformen in den verschiedenen Schichten ihren Charakter bewahrt haben, beginnen nun die alleroberstεn, stark abgeplatteten Epithelzellen erst in einer einzelnen Schicht, später in mehreren, sich zungenförmig längs den Seiten des Hohlraumes hinab zu schieben (Fig. 11). Oft vollzieht sich dies schneller von der einen als von der anderen Seite; aber schließlich, gleichzeitig damit, daß der Abszeß beständig weiter zur Oberfläche hinausrückt, wird er vollständig von dieser neuen Begrenzung gegen das übrige Epithel umschlossen, welche zugleich jeglicher weiteren Zuströmung der Leukozyten in den Hohlraum den Weg sperrt (Fig. 9). Sie werden hier von dem neuen Zaum dicht zusammengefügter, flacher Epithelzellen aufgehalten und können so der Beginn der Bildung eines neuen Abszesses an derselben Stelle werden. Aber der ursprüngliche ist dann längst schon ganz aus dem Epithel hinausgehoben und gehört nun der Hornschicht. An die ersten, in der Regel über das Normale hinaus abgeflachten und stärker gefärbten Epithelzellen unter der Hornschicht, schließen sich beständig neue, und sehr schnell kann in diesen wiederum Keratohyalin auftreten, erst in geringerer Menge, in Form ganz kleiner, zerstreuter Körner an den Rändern; später wird dann eine vollständig neue und zusammenhängende Körnerschicht gebildet.

Doch nicht immer wird dem Regenerationsprozeß die Ruhe gegönnt, seinen Lauf auf diese Weise zu vollenden. Neue Ströme von Leukozyten und serösem Exsudat können ihm Einhalt gebieten, bevor es den keratohyalinhaltigen Zellen gelingt, die Verbindung miteinander von den entgegengesetzten Seiten zu schließen. Aber die Verhornung der obersten



Schichten erfolgt dennoch. Gleichzeitig damit, daß die Einsenkung im Epithel, worin die Leukozyten von Anfang an geruht haben, mehr und mehr abgeflacht und schließlich ganz ausgeglichen wird, wird der Abszeß oben auf eine einzelne oder ein paar kernführende Hornschichten zu liegen kommen, die sich andauernd vermehren oder vielleicht von normalen, kernlosen Hornzellen abgelöst werden. Nun findet man also den Abszeß in einer dickeren oder dünneren Hornlamelle vollständig eingeschlossen. Ob deren oberste Schichten auch kernhaltig sind oder nicht, beruht selbstverständlich darauf, ob die Decke des epithelialen Abszesses eine Keratohyalinschicht enthalten hat. In nicht ganz frischen Fällen und besonders, wo der Prozeß sich in den akuten Stadien ununterbrochen erneuert, ist dies nur selten der Fall; hier sind dann die Leukozytenhaufen auf allen Seiten von einer kernreichen Hornschicht umgeben.

Dieser Befreiungsprozeß, durch welchen sich das Epithel der in seinen obersten Schichten angehäuften Leukozyten entledigt, geht in der Regel dort am kräftigsten vor sich, wo große Abszesse auftreten. Und hier bietet sich auch hinlänglich Gelegenheit, ihn in allen seinen Phasen zu untersuchen. Bei den mehr diffusen, weniger gut abgegrenzten Zellinfiltrationen, welche nicht von einem entsprechend starken Ödem begleitet werden, ist der Regenerationsprozeß selten so deutlich ausgeprägt und kleine Leukozytenhaufen scheinen, wie angedeutet, ganz einfach nur den umgebenden Epithelzellen auf ihrem Wege zur Hornschicht zu folgen. Aber das Resultat ist überall dasselbe. *Die Leukozyten werden alle in die Hornschicht hinausgeworfen* und wir müssen noch eine Weile zu dieser zurückkehren, wenn wir ihrem Schicksal folgen wollen. Die früher gegebene Beschreibung der Psoriasisschuppe würde auch ohne eine nähere Besprechung dieser fremden Gäste ganz unvollständig sein; aber andererseits kann nur die Kenntnis von ihrem Auftreten in dem übrigen Teile des Epithels ihr Vorhandensein in der Schuppe verständlich machen.

In den Lamellen der Hornschicht treffen wir die Leukozytanhäufungen wieder unter ganz denselben Formen wie in den obersten Schichten des übrigen Epithels. Bisweilen kommen sie nur in kleinen Gruppen von 3—4, vielleicht 10 oder etwas mehr vor (Fig. 12), zwischen zwei Schichten flacher Hornzellen in den Lamellen eingeklemmt, ab und zu nur zerstreut mit langen Zwischenräumen, aber oft auch in derselben Schicht dicht auf einander folgend, oder etwas über oder unter einander. In anderen Fällen sehen wir größere Haufen oder sehr langgestreckte, dichte Infiltrationen mit zahllosen Leukozyten zusammengedrängt zwischen den einzelnen Horn-

zellenschichten, die sich, wo die Infiltration am stärksten ist, kaum unterscheiden lassen, besser in der Peripherie, wo sie sich gewöhnlich in zerstreute oder in Grüppchen gesammelte Zellen auflösen. Selten füllen solche große Infiltrate alle Zwischenräume zwischen den Schichten in einer einzelnen Hornlamelle von dem einen Ende nach dem anderen aus; aber sie können sich, wenigstens auf einer mehr begrenzten Strecke, bisweilen durch ihre ganze Dicke erstrecken, von der untersten Schicht zu der alleroberaten. Ja, die Leukozyten sind sogar einzeln oder in größerer Anzahl ganz außen auf der Oberfläche zu finden, auf der obersten Schicht der Lamelle in einer einzelnen oder höchstens ein Paar Reihen ruhend, im übrigen frei in einer der vielen Spalten in der Hornschicht. In der Regel sind die Leukozyten jedoch, sei es nun, daß sie in Haufen oder mehr diffus infiltrierend auftreten, vollständig von Hornzellen auf allen Seiten umgeben, die kernhaltig oder, seltener und nur betreffs der äußersten Schichten, kernlos erscheinen.

Übrigens finden wir diese Anhäufungen in der einzelnen Hornlamelle bald nur in den untersten, zum Epithel gewendeten Schichten mit einem dickeren oder dünneren, freien Gürtel gegen die Oberfläche, bald im Gegenteil mehr in den obersten Schichten (Fig. 18). Oder sie werden nur in der Mitte einer solchen Hornlamelle angetroffen. Endlich kann man in einer und derselben Hornlamelle einen Leukozytenhaufen nach dem anderen sehen, sowohl in derselben Ebene als in verschiedener Höhe, bald direkt übereinander, bald schräg nebeneinander. Ausschließlich an solchen Stellen, wo der Bau der Hornlamellen einigermaßen fest ist, trifft man Leukozytenhaufen mit größerer Regelmäßigkeit; nach der Peripherie zu, wo die Lamellen oft, wie früher beschrieben, in dünne Hornplatten gespalten werden, trifft man nur selten und spärlich Leukozyten. Aber sie kommen auch dort nicht vor, wo die Lamellen an den Rändern der Effloreszenz schmäler werden und sich dichter vereinigen, um in eine mehr normale Hornschicht überzugehen. Übrigens braucht die einzelne Hornlamelle keineswegs eine besonders bedeutende Dicke erreicht zu haben, daß sich in ihr Leukozyten finden lassen.

Im allgemeinen wird die Form der Zellanhäufungen eine andere, sobald sie in die Hornschicht hinausrücken. Teils macht wohl die zunehmende Austrocknung ihren Einfluß geltend, besonders natürlich an der Oberfläche der Schuppe. Aber auch die engere Zusammenschichtung der Zellen in der Hornschicht, wobei diese ja noch mehr abgeflacht werden, spielt sicher eine Rolle. Durchgehends werden alle Zellhaufen, ausgenommen die ganz kleinen, sichtlich flacher und länger als in dem übrigen Teil des Epithels, und gleichzeitig wird die Begrenzung gewöhnlich bedeutend schärfer. Das Ödem, das sich ja immer in den tieferen Schichten des Epithels zu erkennen gibt und dazu beiträgt, die Grenzen unbestimmt zu machen, fehlt hier. Und doch läßt sich zeitweise sein Vorhandensein auch in der Hornschicht erkennen, besonders in den größeren Abszessen und eitergefüllten Hohlräumen, wo die seröse Exsudation stark hervortritt (Fig. 9 und Fig. 24). Wenn diese Hohlräume aus dem Epithel hinaus-



geschoben werden, fallen sie nämlich nicht immer gleich zusammen, wenn sie auch mit der Zeit, je mehr sie gegen die Oberfläche hin rücken, unter der eintrocknenden Einwirkung der Luft leiden müssen. Auch bleiben die größeren und kleineren homogenisierten Partien des Epithels oft eine Zeit lang als geschwollene, homogene Flecken in der Hornschicht erhalten, in denen blasse, runde „Schatten" von Hornkernen mit mehr oder weniger zahlreichen Leukozyten vermischt zu sehen sind (Fig. 14). Es lassen sich noch in diesen Bildungen schmale, schräg oder senkrecht verlaufende Scheidewände flacher, kernhaltiger Hornzellen erkennen, welche die Hohlräume wiederum in größere und kleinere Abteilungen teilen. Seltener scheint dies so zu entstehen, daß dichtliegende Hohlräume in ursprünglich verschiedenen Schichten des Epithels, unter Abflachung der Hornschicht, sich mit den Enden dachziegelartig übereinander schieben.

Aber bei diesen frischeren Hornabszessen treffen wir jedenfalls andere Formen als früher: Lange, breitere, unregelmäßig eingeschnürte Bänder, recht plötzlich abgeschnitten oder häufiger zugespitzt an den Enden; kürzere oder mehr abgerundete, ovale oder elliptische Formen, ja, auf einer ganzen Reihe von Schnitten können sie sich als ganz regelmäßige Kugeln präsentieren. Durch ihre Größe und Form wirken sie ihrerseits auf die Hornlamellen und machen die ganze Schuppe mehr „fett" und feucht (Fig. 15, siehe auch Fig. 6 und 9). Oft liegen sie auch vorwiegend an der Oberfläche mit einer schmalen Hornschicht über sich, ruhen aber auf einer um so breiteren. Hierbei wölben sie die Oberfläche hervor und bedingen zum Teil den gewundenen Verlauf der außerhalb liegenden Hornlamellen. Bisweilen bilden sie mächtige Anschwellungen auf sonst ganz flachen Lamellen, oft mehrere in einer Reihe gleich Perlen auf einer Schnur. Gewöhnlich werden auch diese Formen flacher und flacher, je mehr sie sich der Grenze der Hornschicht nähern. Aber sie können doch ziemlich weit die Form der Lamellen beeinflußen und können sicher, zusammen mit deren Tendenz zu wellenförmigem Verlauf und Wirbelbildungen, in Fällen wo sie zahlreicher auftreten, zu der unregelmäßigen, feinen Grübelung der Oberfläche beitragen, die jede etwas dickere Psoriasisschuppe kennzeichnet.

Die Größe der Zellanhäufungen in der Hornschicht wechselt also sowohl in den verschiedenen Fällen, als auch innerhalb derselben Effloreszenz. Zuweilen finden wir fast lauter schmale, stark zusammengedrückte, längliche Leukozytennester, durchgehends gleichartig und im ganzen nicht besonders groß. Andere Male treffen wir hauptsächlich die sehr großen und mehr abgerundeten Formen, und in wiederum anderen Fällen hat die lange, bandförmige Infiltration das Übergewicht. Aber neben großen Zellhaufen werden wir fast immer auch auf ganz kleine Gruppen von Leukozyten stoßen, oder diese werden außerdem einzeln, zwischen den flachen Hornzellen zerstreut, angetroffen. In einigen Fällen schließlich ist eine der Typen vielleicht vorherrschend in einer einzelnen Partie der Effloreszenz, findet sich aber nicht im Rest, wo dann ganz andere Formen mit größerer oder geringerer Regelmäßigkeit auftreten können.

Gewöhnlich besteht die vollste Übereinstimmung im Verhältnis zwischen den Leukozytenhaufen in der Hornschicht und im Epithel unter dieser, was sich ja auch von vornherein erwarten läßt, nachdem wir gesehen haben, wie die erstere aufnimmt, was aus der obersten Epithelschicht stammt. Während in letzterer nämlich die Möglichkeit einer weiteren Entwicklung direkt bis zu dem Augenblick besteht, wo die Zellgruppe oder der Abszeß, gleichviel welches Stadium er erreicht hat, allmählich vollständig von verhornten Zellen umschlossen ist, ist von jetzt an jede Veränderung ausgeschlossen. Jeder Zustrom von neuen Leukozyten zu den „Hornabszessen" hat aufgehört. Selbst in den dicksten und weichsten Psoriasisschuppen wird man niemals eine Zelle auf Wanderung antreffen. Überall nur „tote" Anhäufungen, „Sequester", die von jeder lebenden Umgebung, welche ihr fortgesetztes Leben und Wachstum bedingt, losgelöst sind und die deshalb einem schnelleren oder langsameren Untergang entgegengehen, vollständig vom Schicksal der Hornschicht abhängig. Es liegt also ein großer Wesensunterschied in der Bedeutung des Vorhandenseins der Leukozyten in der Hornschicht und im übrigen Epithel; hier sind sie der Ausdruck für einen aktiven Prozeß, Zeichen einer „Suppuration" im Epithel, dort spielen sie eine vollständig passive Rolle, folgen in allem dem Vorrücken der umgebenden Hornzellen gegen die Oberfläche, gehen der Vernichtung entgegen.

Gibt also die Hornschicht das Bild der epithelialen Abszesse so ziemlich genau wieder, man könnte fast sagen, wie die Mumie das lebende Individuum, so macht sich gewöhnlich ein großer Unterschied geltend, wenn wir das Verhältnis der Anzahl der Leukozytenanhäufungen in beiden Schichten betrachten. Unten im Epithel ist dies von Faktoren abhängig, die wir noch nicht kontrollieren können. Es wäre u. a. denkbar, daß die verschiedene Leichtigkeit, mit der die Leukozyten rein lokal ihre Mission, die sie sicher im Epithel auszuführen haben, vollführen, eine gewisse Bedeutung bekommen kann. Meistens beruht dies selbstverständlich darauf, in wie großem Umfange die leukotaktischen Kräfte in Wirk-

samkeit sind und diese bekommen wohl auch einen Einfluß auf die Größe der Abszesse. Das Resultat ist jedenfalls, wie wir gesehen haben, daß sich die Leukozyten zwischen den obersten Zellreihen im Epithel, unter der Hornschicht sammeln.

Aber hier wechselt ihre Menge bedeutend. In einzelnen Fällen, wo der Krankheitsprozeß über größere Strecken auf einmal in älteren Effloreszenzen in lebhafter Wirksamkeit ist, können bis zu 6—7 große Abszesse in demselben Schnitt angetroffen werden, der eine neben dem anderen. In der Regel ist ihre Anzahl jedoch bedeutend geringer, und oft erlaubt auch die Größe der Effloreszenz nicht eine so reichliche Entwicklung. In einer sehr großen Anzahl von Fällen verläuft der Prozeß jedoch durchgehends weniger akut, wenn das allererste Stadium einmal überstanden ist. Man kann vielleicht hie und da auf einen großen Abszeß stoßen oder mehrere kleinere auf einer einzelnen Partie oder sporadisch durch die Schnitte verstreut finden, während man ziemlich große Teile der Effloreszenz untersuchen kann, ohne im Epithel etwas anderes zu finden als eine deutlich erhöhte Leukozytendurchwanderung, sowie kleine Gruppen oder einzelne etwas größere Infiltrate von Leukozyten in den obersten Zellenschichten.

Überall, wo der Prozeß in ruhigen Formen verläuft oder in dem gegebenen Augenblick stationär ist, vielleicht sogar in Rückgang, nimmt der Zellstrom von der Kutis zum Epithel ganz oder fast ganz ab und mit ihm die Anzahl und Größe der Anhäufungen. In solchen Fällen bekommt man nicht den rechten Eindruck ihrer Bedeutung für das mikroskopische Bild des Leidens. Ja — man würde möglicherweise gar nicht die „Suppuration" im Epithel bei Psoriasis bemerken! Aber in den allermeisten Fällen wird ein Blick auf die Hornschicht, falls der Ruhezustand nicht von allzu langer Dauer gewesen ist, uns schnell überzeugen können, daß das Bild früher ein anderes gewesen sein muß. Es gilt nämlich als eine feststehende Regel, daß, sobald der Psoriasisfleck auch nur einige Zeit bestanden hat, die Anzahl der „Abszesse" immer größer in der Schuppe ist, als unten im Epithel.

In der Hornschicht müssen wir deshalb erwarten, Abszesse

in allen Stadien und allen Formen repräsentiert zu finden. Die Zellanhäufungen in der einen Lamelle werden häufig schräge über oder unter jenen der vorhergehenden oder nachfolgenden Lamelle liegen. Aber in einigen Fällen können wir die Abszesse auch in derselben Vertikallinie antreffen. Selbst wo die Anzahl erhaltener Leukozytenanhäufungen in der Hornschicht am größten ist, werden sie nur selten in allen Lamellen von oben bis unten gefunden. Ebenso wie wir sie unten im Epithel mit großer Unregelmäßigkeit auftreten sehen, werden wir sie in der Hornschicht bald in einer einzelnen Lamelle, bald auf größere Strecken, sowohl in der Breite als auch in der Höhe, vermissen.

Die Menge der Abszesse in der Psoriasisschuppe ist von zwei Faktoren abhängig. Vor allem selbstverständlich von dem höheren oder geringeren Grade der Epithelsuppuration, dann aber auch von der Dicke der Schuppe, die wiederum von der schnelleren oder langsameren Abschilferung der Hornschichten abhängig ist. Und es scheint, als ob die Menge des Exsudates wiederum auf diese einwirken könnte, jedenfalls werden in dicken und „fetten" Psoriasisschuppen immer sowohl besonders viele als auch besonders große Abszesse angetroffen. In nicht wenigen Fällen kann das Exsudat in der Hornschicht, sowohl das zellulare als teilweise auch das seröse, so stark hervortreten, daß wir mit größerer Berechtigung von einer Kruste als von einer Schuppe sprechen könnten.

Können die „Abszesse" in der Hornschicht, wie erwähnt, nur als „tote" Anhäufungen betrachtet werden, als Zeugnisse eines Prozesses, der an anderer Stelle und zu anderer Zeit abgelaufen ist, so gibt der Umstand, daß die Hornschicht sie kürzere oder längere Zeit hindurch verwahrt, den Abszessen hier eine ganz besondere Bedeutung. Ebenso wie wir aus der Hornschicht den wechselnden Verlauf der Parakeratose ablesen können, können wir nun aus der Lagerung und Menge der Leukozyten, auf Schwankungen im Entzündungsprozeß im Epithel schließen. Wie schon Kromayer und später Sabouraud sagten, ist in der Schuppe sozusagen die Geschichte der Psoriasiseffloreszenz niedergeschrieben! — Leider ist sie meistens nur unvollständig erhalten. Man wird in vielen Fällen, bei Betrachtung der Hornschicht und des übrigen Epithels,



denselben Eindruck bekommen, von einem entweder besonders lebhaften oder verhältnismäßig ruhig verlaufenden Prozesse. Aber selbst wenn im Epithel starke Unruhe herrscht, kann die Hornschicht uns sehr wohl zeigen, daß dieser Zustand in seinem Beginne steht, oder vielleicht wiederum nach einiger Zeit der Ruhe ausgebrochen ist (siehe Fig. 20). Und umgekehrt werden wir noch häufig bei Betrachtung der Hornschicht einen Prozeß sehen, den das Epithel zu diesem Zeitpunkt vielleicht nur mehr schwach ahnen läßt; mit anderen Worten, das Aussehen der Schuppe ist nicht immer ein zuverlässiger Ausdruck für den augenblicklichen Zustand des Suppurationsprozesses im Epithel. Aber anderseits spiegelt es recht genau den Verlauf des Prozesses in jeder einzelnen Effloreszenz ab.

In der Leukozyteneinwanderung und den Folgen, die sie in den obersten Epithelschichten und in der Hornschicht nach sich zieht, stoßen wir in der Tat auf einen Faktor, der im höchsten Grade dem Charakter des mikroskopischen Bildes bei Psoriasis sein Gepräge verleiht. Ich habe in keinem Fall diesen Zug vollständig vermißt und ihn nur in ganz vereinzelten Fällen so wenig hervortretend gefunden, daß man — ohne Kenntnis von dessen Bedeutung in anderen Fällen — ihn möglicherweise als etwas Zufälliges, nicht zum Leiden Gehöriges, übergangen haben könnte. Wir haben die Bekanntschaft ganz eigentümlicher Veränderungen gemacht, lokalisiert im Epithel und ihren Einfluß auf dieses ausübend, aber gewebfremder Natur — eine Invasion gewisser Elemente aus der Gefäßhaut, herbeigelockt von unbekannten Kräften, aber augenscheinlich bestimmt gerade auf diesem Punkte eine Rolle zu spielen. Ich habe aus zwei Gründen gemeint hierbei so ausführlich verweilen zu dürfen. Erstens weil auch ich, wie wir später sehen werden, meine, dieser „Suppuration" im Epithel eine ganz besondere Bedeutung in der Auffassung der Pathologie des Leidens beimessen zu müssen. Zweitens, weil es ein Punkt ist, der bisher keine genügend erschöpfende Behandlung in der Literatur erfahren hat.

An und für sich steht die hier gegebene Beschreibung in gutem Einklang mit Dem, was Kromayer, Mantegazza, Kopytowski, Munro und Sabouraud gesehen haben.



Aber sie haben nicht Alles gesehen. Mantegazza und zum Teil Kromayer haben bisher wohl die ausführlichste Schilderung gegeben, Kopytowskis gibt (jedenfalls in der französischen Arbeit) nur eine kurze, aber übrigens klare Skizze. Obwohl sie alle drei die Abszeßbildung als zum Kennzeichen des Leidens gehörend rechnen, haben sie von diesem Faktum dort keinen Gebrauch gemacht, wo sie ihre Schlüsse aus dem mikroskopischen Befunde auf die Natur des Leidens ziehen. Nur Kromayer setzt die Abszeßbildung in eine gewisse Verbindung mit der Parakeratose, mit der Schuppenbildung.

Mit Munros „Mikroabszessen", den Elementarläsionen bei Psoriasis, haben wir nun genügende Bekanntschaft gemacht. Jedoch werden wir bald sehen, daß diese Form nur einer der vielen Ausdrücke für die Suppuration im Epithel ist. M's. Beschreibung ist also unvollständig, und sie mußte es werden, da er sich nur an eine kleine Reihe Fälle während eines ganz bestimmten Stadiums der Krankheit hält. Ohne in der Tat sonderlich viel mehr zu geben, läßt Sabourauds Beschreibung und besonders seine Bilder doch annehmen, daß er im Besitze einer tieferen Kenntnis der Sache ist. Er beschreibt auch als eine besondere Form eine Psoriasis mit großen zusammenfließenden Primärläsionen und gelben, weichen, lose sitzenden Schuppen mit außerordentlich reicher Anhäufung weicher Zellenmassen zwischen den steifen Hornlamellen — „psoriasis à squâmes stéatoides". Jedoch beide Autoren scheinen mir allzu sehr damit beschäftigt, dem Verhältnis der Leukozyten in der Hornschicht zu folgen, bezüglich welchem Punkte aber ihre Schilderung nicht einmal erschöpfend ist. Sie haben eifrig die Hauptzüge über den Verlauf der Suppuration studiert in dem historischen Berichte, der in der Psoriasisschuppe niedergelegt ist, beschäftigen sich aber im Verhältnis hierzu allzu wenig mit der „Tagesgeschichte" des Prozesses.

Diese muß der Hauptpunkt werden. Im Epithel ist der Prozeß aktiv, hier geht die „Suppuration" vor sich. Ohne genügende Kenntnis der Verhältnisse im Epithel bleiben wir in Wirklichkeit ohne das rechte Verständnis für das Auftretens der Leukozyten in den Schuppen. „Die Abszesse" in der Hornschicht, seien sie nun groß oder klein, sind häufig viel



auffälliger als im Epithel. Aber hier werden sie gebildet, während die Hornschicht nur die Leukozyten aufnimmt und aufbewahrt, wenn sie ihren Dienst bereits verrichtet haben. Anderseits wird die Hornschicht gerade hierdurch ein äußerst wichtiges Dokument zum Verständnis der wechselnden Intensität der Suppuration.

Als eine wahrscheinliche Folge der Exsudation in das Epithel, und wohl besonders der serösen, sind noch Veränderungen zu besprechen in dessen

Gehalt an Pigmentkörnern.

In einer Anzahl von Fällen werden wir finden, daß das Pigment ganz aus dem Epithel verschwunden sein kann; jedoch gilt dies bei weitem nicht als eine Hauptregel und wird eigentlich nur in ziemlich kleinen und frischen Effloreszenzen beobachtet. Wo dies nicht der Fall ist, macht sich doch eine deutliche Abnahme seiner Menge geltend, sowohl in den Flecken im Ganzen genommen, wie in den einzelnen Zellen. Aber Viel hängt offenbar hier von der normalen Pigmentierung der Haut ab, so daß sowohl die Lokalisation der Herde als die Hautfarbe der Person Abwechslung in dieses Verhältnis bringen.

Es herrscht eben hier, wie bei allen anderen Veränderungen bei Psoriasis, Unregelmäßigkeit. Das Pigment kann auf größeren oder kleineren Strecken der Effloreszenz fehlen, wird aber bald nur in Spuren, dann und wann auch in reichlicher Menge, an anderen Stellen derselben Effloreszenzen gefunden. Selbst wenn es in den zentralen Partien ganz verschwunden ist, tritt es in der Regel immer wieder nach der Peripherie zu auf, noch bevor sich die übrigen Veränderungen ganz verloren haben. Wo das Pigment erhalten ist, treffen wir es jedoch keineswegs immer regelmäßig an der gleichen Stelle. Die Pigmentkörner treffen wir bisweilen nur in einem Teil des Umkreises der Epithelfortsätze, oft nur auf der einen Seite oder blos an der Spitze, während sie auf der anderen Seite ganz fehlen oder sich nur als Spuren nachweisen lassen. Und gewöhnlich, aber doch nicht immer, scheinen sie über den Papillenspitzen ganz verschwunden zu sein. Übrigens ist die Pigmentierung viele Male nicht auf die Zellen der Basalschicht begrenzt, sondern reicht — wie sich dies auch häufig in der umgebenden gesunden Haut sehen läßt — höher hinauf, bisweilen durch viele Schichten, und so enthalten auch die Faserzellen Pigmentkörner in abnehmender Menge, andererseits können diese auch ausschließlich hier gefunden werden, während im Gegenteil die Basalzellen pigmentfrei sind. Die einzelnen Zellen enthalten überaus häufig weniger Körner als die umgebende gesunde Haut, die Körner liegen mehr zerstreut und diese Stellen erscheinen dann, vielleicht allein aus diesem Grunde, blasser.



Der Zustand wechselt also sehr, pigmentierte Epithelfortsätze und pigmentfreie können schnell wechseln. Der ganzen Effloreszenz kann Pigment fehlen; aber sie kann auch als Gesamtheit den Eindruck machen pigmentiert zu sein, obwohl in der Regel schwächer als die Umgebung, welche mitunter im engsten Umkreis der Flecke bedeutend dunkler erscheint. Man bekommt den Eindruck, daß eine Verschiebung des Farbstoffes stattfindet; was das kranke Epithel nicht aufzunehmen vermag, suchen die zunächst liegenden gesunden Zellen aufzunehmen.

Entsprechend wechselt der Pigmentreichtum im Korium auch bedeutend, aber durchgehends ist er erhöht. Sowohl in den Papillen, und noch reichlicher in der subpapillaren Schicht und bisweilen tief unten in der Gefäßhaut treffen wir zahlreiche pigmentführende Zellen verschiedener Form, bald rund oder oval, bald unregelmäßig sternförmig oder sehr langgestreckt, offenbar auf der Wanderung. Und außerdem finden wir Körner, häufig ziemlich hell gelbbraun und glänzend, in freiliegenden Haufen oder zusammengeballt zu großen, unregelmäßig knotigen Schlacken. Auch sieht man mehrere Male Pigmentkörner drinnen in den Gefäßen. Doch nicht immer ist das Bindegewebe unter den Flecken stärker pigmentiert als in der Umgebung, es kann im Gegenteil das Umgekehrte der Fall sein. Die absolute Menge der Pigmentkörner ist hier selbstverständlich von denselben Bedingungen wie im Epithel abhängig.

Auch eine Tendenz zu Pigmentschwund in den Effloreszenzen ist oft erkennbar. Die Störungen richten sich natürlich nach der Heftigkeit des Prozesses. Die Veränderung tritt gewöhnlich sehr frühzeitig auf und läßt sich selbst in den kleinsten Effloreszenzen nachweisen, wie wir später sehen werden. Jedoch lassen sich auch ganz kleine, überall pigmentierte Flecke finden. Wo der Prozeß zur Ruhe kommt, besonders also in etwas älteren Stadien, scheinen die Verhältnisse ebenfalls schnell zur Norm zurückzukehren, bis erneute Wirksamkeit vielleicht wiederum Störungen in den Pigmentstrom bringt.

Doch werden bekanntlich, selbst nach vollständiger Ausheilung des Prozesses nicht immer normale Verhältnisse erreicht. In etlichen Fällen hinterlassen die Psoriasisflecken pigmentierte Flecken, wo also die Regenerationsarbeit betreffs des Pigments übers Ziel hinausgeschossen hat. In einigen ist die Behandlung zum Teil Schuld an diesem Resultat, aber sicher lange nicht in allen, und nach kürzerer oder längerer Zeit geht dann ein Ausgleich vor sich. Eigentümlicher ist jedoch die Pigmentatrophie, die, bedeutend seltener, die Lokalisation des Leidens selbst lange Zeit nach ihrem Ende verraten kann.

Dieses wahre **Leukoderma psoriaticum** entsteht vollständig unabhängig von der angewendeten Behandlung. Ich habe einen Flecken eines solchen Falles untersucht (Fall XXV). Die umgebende gesunde Haut zeigte sich überall sehr stark pigmentiert. Die Pigmentkörner wurden in der Regel in ein paar Schichten an der Basis des Epithels gefunden, aber an mehreren Stellen auch noch höher nach oben gegen die Oberfläche hin. Der weiße Fleck als solcher zeigte nur auf ganz kurzen Strecken einen vollständigen Mangel an Pigment. Gewöhn-



lich waren die Basalzellen pigmentiert, obschon die Menge der Pigmentkörner bedeutend verringert war. Seltener wurden überdies Spuren von Pigmentierung etwas höher hinauf im Epithel gefunden. Im Bindegewebe außerhalb der Effloreszenz war reichlich Pigment zu sehen, ohne daß es aber auch hier in überwältigender Menge vorhanden war, und unter dem Leukodermaflecken schien es allenfalls nicht in sichtlichem Grade abgenommen zu haben. Offenbar ist es der Kontrast zu der stark pigmentierten Umgebung, der diese Flecken achromisch erscheinen läßt; ein vollständiger Pigmentmangel wird jedpch nicht gefunden. Aber die Verhältnisse entsprechen ja in jedem Punkte dem, was vor sich geht, während der Prozeß in Aktivität ist, so daß es nahe liegt, ausschließlich diesen für die Depigmentierung verantwortlich zu machen, auch wenn er aus diesem oder jenem noch unbekannten Grunde bleibend wird.

Das Leukoderma psoriaticum ist bisher nur in sehr geringem Grade Gegenstand einer histologischen Untersuchung gewesen und wird noch jetzt als eine recht große Seltenheit betrachtet. Rille und Blumenfeld betonen auch, daß der Pigmentmangel nicht vollständig ist. Schon Robinson hat dies gesehen. B. findet die Veränderung ganz übereinstimmend mit dem in den Psoriasisflecken Gesehenen. Hier wird das Pigment regelmäßig in den Basalschichten der Fortsätze gefunden, aber nicht über den Papillenspitzen; und im Korium fehlt es ganz, ebenso wie bei dem Leukoderma. Ehrmann findet dagegen die Epidermis pigmentfrei und im Korium werden auch keine oder nur wenige Melanoblasten gesehen, dagegen haben sie an Größe und Anzahl im Umkreis zugenommen. Übrigens sind die Auslassungen der Verfasser über das Schicksal des Pigments bei Psoriasis durchgehends sehr knapp. Kopytowski erwähnt nur, daß die Basalschicht einige Male Pigmentkörner enthielt. Dagegen zeigt Verrotti ein klares Verständnis der Unbeständigkeit der Pigmentierung und setzt diese in Verhältnis zu der Zellenneubildung im Epithel und der Intensität der Gefäßveränderungen. Mantegazza kennt auch diesen Wechsel, wohingegen Sellei meint, daß das Pigment in den Basalzellen der Retefortsätze konstant ist. Bosellini findet Pigmentmangel über den Papillenspitzen; in den Seitenpartien der Retefortsätze und besonders in der Spitze derselben treten dagegen Pigmentkörner in geringerer Menge auf.

Hiermit muß die Beschreibung der Veränderungen in der Oberhaut als erschöpft betrachtet werden. Sie lassen sich auf die zwei eigentümlichen Formen zurückführen, durch welche das Epithel auf schädliche Einwirkungen reagieren kann: die Parakeratose und die Akanthose. Und hieran schließt sich ein dritter Faktor, ganz gewiß dem Epithel fremd, aber deshalb von nicht geringerer Bedeutung für das Aussehen der Oberhaut bei Psoriasis — nämlich das Exsudat, das seröse und ganz besonders das zelluläre.

(Schluß folgt.)

Sind die Spirochaeten den Protozoen oder den Bakterien verwandt?

(Experimentelle Untersuchungen über die Stellung der Spirochaeten im System.)

Von

Prof. **K. Dohi**, Direktor der Univ.-Hautklinik in Tokio, und Dr. **S. Hidaka** aus Japan.

Trotz mannigfacher Forschungen über die Stellung der Spirochaeten hat man bis jetzt noch keine Klarheit darüber, ob sie: 1. tierische Gebilde (Protozoen), 2. pflanzliche Gebilde (Bakterien), 3. eine Übergangsgruppe zwischen diesen beiden Arten sind.

ad. I. Daß die Spirochaeten zu den Protozoen gehören, suchten Prowaczek, Schaudinn, Krzysztalowicz und Siedlecki, Swellengrebel (bei letzterem die einschlägige Literatur) morphologisch und chemisch zu beweisen. Prowazek findet, daß die morphologische Struktur (Flexibilität, bandförmige, mit undulierender Membran ausgestattete Zellgestalt), Vermehrungsweise (Längsteilung) und charakteristische Ruhestadien (keine Sporenzustände) die Spirochaeten in jeder Hinsicht von den Bakterien trennen. Schaudinn beobachtete bei den verschiedenen Spirochaeten auch die Längsteilung, die, analog mit den Verhältnissen bei den Trypanosomen, mit einer Verdoppelung der Geißeln beginnt. Krzysztalowicz und Siedlecki geben die folgenden Gründe dafür an, daß die Spirochaeten als Protozoen anzusehen sind: 1. Die Ruheformen der Spirochaeten entsprechen nicht den Sporen der Bakterien; 2. die Agglomeration (nicht Agglutination); 3. die Längsteilung. Morphologisch haben nach Swellengrebel die Spirochaeten mit den Trypanosomen gemein: 1. Die faserige Struktur der Zellhülle, 2. die größere Flexibilität, 3. die Längsteilung (bei den Spirochaeten nicht eindeutig festgestellt); 4. die innere Struktur; 5. die Agglomeration.



Neufeld und Prowaczek haben auch durch die chemischen Methoden nachzuweisen gesucht, welche Stellung dié Spirochaeten einnehmen. Sie arbeiteten mit taurocholsaurem Natrium und Saponin. Beide Mittel wirken auch in starker Verdünnung zerstörend auf tierische Zellen (Protozoen), lassen dagegen selbst in konzentrierten Lösungen pflanzliche Zellen (Bakterien) unbeeinflußt. Hühnerspirochaete, Mund-, Syphilis- und Rekurrensspirochaeten wurden nun nachweislich ebenso wie Protozoen schnell aufgelöst. Nach Swellengrebel sind Bakterien am resistentesten gegen chemische Agentien, Spirochaeten empfindlicher, aber doch nicht so empfindlich wie die Trypanosomen.

Manteufel hat die Stellung der Spirochaete durch serologische Methoden zu bestimmen gesucht. Er fand, daß die agglutinable Substanz der Spirochaete sehr labil zu sein scheint; man darf nur mit frischem, lebendem Material arbeiten. Nach längerem Stehen lösen sich die agglomerierten Spirochaeten wieder auf: „Desagglomeration". Dadurch unterscheiden sich die Spirochaeten und Trypanosomen wesentlich von den Vibrionen und Spirillen. Daß ferner dem parasitiziden Serum im Tierkörper so eklatant kurative Fähigkeiten zukommen, ist eine Beobachtung, die dem, was man bei bakteriziden Seren zu sehen gewohnt ist, widerspricht. Manteufel sieht in diesem abweichenden Verhalten u. a. eine Stütze für die Ansicht, daß die Spirochaeten nicht als Bakterien, sondern als Protozoen zu betrachten sind.

Auch Tierversuche von Breinl und Kinghorn sprechen dafür, daß Spirochaeten hinsichtlich ihrer Natur als Protozoen zu betrachten sind.

Nach Swellengrebel endlich bietet auch das verschiedene Verhalten der Spirochaeten und Bakterien im arthropoden Zwischenwirt ein deutliches, unterscheidendes Merkmal zwischen diesen beiden Gruppen, dagegen eine Übereinstimmung mit den Trypanosomen und anderen Protozoen.

So wie viele Autoren die Spirochaeten für Protozoen halten, gibt es auch andere, die sie zu den Bakterien gezählt haben wollen. So tritt Fränkel dafür ein, daß man es bei den Rekurrensspirochaeten mit pflanzlichen Lebewesen zu tun habe. Verschiedene Forscher stellten als wichtiges tierisches Merkmal der Spirochaeten einen Flimmersaum etc. dar. Fränkel hat diesen aber trotz sorgfältigster Untersuchung nicht finden können. Er reiht sie daher entweder unmittelbar unter die Bakterien oder läßt sie eine Gruppe bilden, die zu den Bakterien in nächster Beziehung steht. Swellengrebel gibt folgende gemeinsame, morphologische Kennzeichen der Spirochaeten mit den Bakterien an; 1. Die innere Struktur, 2. die Plasmolysierbarkeit, 3. die feste, nicht starre Membran, 4. die Periplastanhänge (was die kleineren Spirochaeten anlangt), 5. die endständigen Geißeln (was T. pallidum anlangt), 6. die Querteilung, 7. die Degenerationserscheinungen (Plasmakugeln, körniger Zerfall). Er gibt die Möglichkeit zu, daß die Spirochaeten neben den Coccaceae, Bacteriaceae und Spirillaceae eine eigene Familie der Spirochaetaceae bilden und als solche den Bakterien einzureihen sind, wenn



sie auch mit den Protozoen gewisse hervorragende Eigenschaften gemein haben. Auch Hoffmann weist den Spirochaeten im System die Stelle einer besonderen Bakterienfamilie, Spirochaetaceae, zu.

ad III. Der Ansicht, daß Spirochaeten eine Übergangsgruppe zwischen Bakterien und Protozoen bilden, ist Schaudinn. Er hält Bakterien und Protozoen für Zweige desselben Stammes, die durch Übergänge, zu denen er die Spirochaeten zählt, verbunden sind. Auch Zettnow hält die Rekurrensspirochaete für eine Übergangsgruppe. Für ihre nahe Verwandtschaft mit den Bakterien sprechen die Tatsachen, daß sie Geißeln besitzen, nach Beizung beträchtlich an Dicke zunehmen und daher wahrscheinlich ein Ektoplasma besitzen. Dagegen spricht jedoch das Krankheitsbild, das sie auslösen und die Art ihrer Übertragung durch Zwischenwirte. Levaditi und Roché stellen die Spirochaeta pallida als Übergangsform zwischen die Bakterien und die Protozoen. Swellengrebel betont, daß die Eigenschaften, welche die Spirochaeten und Trypanosomen gemeinsam haben, nicht für die Trypanosomen spezifisch sind, sondern auch anderen Protozoen und, was die innere Struktur anlangt, auch Bakterien zukommen. Eine Ausnahme hievon machen nur die Agglomerationserscheinungen. Nach Schellack unterscheidet sich die Spirochaete den Bakterien gegenüber durch eine faserige Hülle (fibrillären Periplast). Er zählt sie aber auch nicht zu den Flagellaten, da ihnen nach seiner Meinung die undulierende Membran und die Längsteilung fehlen. Er weist auf ihre schon von Bütschli betonten Beziehungen zu den Schizophyzeen hin. Schellacks Ansicht schließt sich auch Doflein an. Er hält die Spirochaete nicht für echte Protozoen und spricht ihnen, trotz ihrer nahen Beziehung zu dieser Gruppe, die Berechtigung ab, als Flagellaten bezeichnet zu werden. Besonders die Vermehrung durch Längsteilung hält D. nicht für bewiesen. Bemerkenswert ist, daß er bei den Spirochaeten ähnliche Anpassungsmöglichkeiten vermutet wie bei den Trypanosomen. Dennoch findet er, daß sich die Spirochaete in ihrem Zellbau am engsten den Bakterien und Cyanophyceen anschließen, ohne doch zu ihnen zu zählen.

Durch die vorgenannten, verschiedenen Arbeiten ist es also nicht völlig gelungen, die Stellung der Spirochaeten genau zu bestimmen. Wir haben uns deshalb auf Anregung von Herrn Prof. C. Bruck während eines Aufenthaltes an der Breslauer Hautklinik (Dir. Geh. Rat Neisser) auf serologischem Wege einige Klarheit zu schaffen versucht und wollen diese Versuche nach unserer Rückkehr nach Japan veröffentlichen.

Zu unseren Versuchen brauchten wir als Versuchsmaterial die Rekurrensspirochaete (afrikanisch); als Testobjekt von sicheren Protozoen: Trypanosoma Brucei (Nagana), von sicheren Bakterien: Spirillum rubrum und Vibrio (Nordhafen).



Ia) Komplementbindungsversuch mit Rekurrensimmunserum und verschiedenen Antigenen.

Versuche in dieser Richtung haben Kolle und Schatiloff gemacht. Diese fanden bei Tierversuchen an Mäusen und Ratten, die mit Rekurrensspirochaete geimpft waren, keine komplementbindende Substanzen im Serum. Bei Menschen erzielten sie dagegen ein positives Resultat. Korschun fand bei seinen Untersuchungen an Krankenseren gegen Rekurrensextrakt in 100% der Fälle ein positives Resultat. Levaditi und Yamanouchi stellten fest, daß die experimentellen Trypanosomen- und Spirochaetenkrankheiten bei Kaninchen eine deutliche Vermehrung der komplementbildenden Kraft des Serums bewirken.

Zu unseren Versuchen wurde Serum von Rekurrenskaninchen benützt, das dem Tiere 1 Monat nach der Infektion entnommen worden war. Der I. Komplementbindungsversuch wurde mit wässerigem Milzextrakt (1 : 4) eines Rekurrenskaninchens gemacht, das am 15. Tage nach der Infektion getötet worden war. Der II. Versuch wurde mit Trypanosomenextrakt aus Kaninchenmilz gemacht, der genau nach derselben Methode gewonnen war, wie der Rekurrensextrakt, der III. mit Spirillum rubrum, der IV. mit Vibrio Nordhafen-Emulsion (von den 2 letzten je 1 Öse: 1 *ccm* Kochsalzlösung). Bei allen Versuchen ergab sich bezüglich der Komplementbindung ein negatives Resultat.

Ähnliche Versuche wurden mit dem Serum von Rekurrensratten gemacht, die einige Mal reichlichen Spirochaetenbefund gezeigt hatten und nach 20 Tagen getötet worden waren. Der 1. Komplementbindungsversuch geschah mit dem wässerigen Leberextrakt (1 : 4) einer mit Rekurrensspirochaete infizierten Maus, die nach 7 Tagen getötet worden war, wobei sie zahlreiche Spirochaeten im Blut und in den Organen aufwies. Der 2. Versuch erfolgte mit trypanosomenhaltigem Leberextrakt (1 : 4 7 Tg.) einer Maus, der 3. mit Spirillum rubrum, der 4. mit Vibrio-Emulsion. Das Resultat war nur mit Rekurrensleberextrakt positiv, bei allen anderen negativ. Es ist also durch diese Versuche auch nicht gelungen, die verwandtschaftlichen Beziehungen von Spirochaeten mit Protozoen oder Bakterien festzustellen.



Als Kontrolle bei diesen Versuchen diente Normalrattenserum und dieselben 4 Antigene. Alle diese Versuche waren negativ, bewiesen also die Richtigkeit der Resultate.

Jedenfalls ist es bei den genannten Versuchen von großer Wichtigkeit, welches Organ zur Extraktbereitung benützt wird. Die Leber scheint am geeignetsten zu sein, die Milz dagegen weniger, trotzdem sie mehr Erreger enthält.

I*b*) Agglomeration- und Lyse-Versuch mit Rekurrensserum.

Manteufel beobachtete über Agglomeration und Lyse folgendes: Bei Rekurrenspatienten agglomeriert das Krankenserum leicht Rekurrensspirochaeten. Rekurrensserum tötet die Spirochaeten nicht nur ab, sondern löst sie auch auf. Die Lyse kann auch im Reagenzglas sehr gut beobachtet werden, was bei den Vibrionen nicht möglich ist. Uhlenhuth und seine Mitarbeiter behaupten, daß in Kaninchen nach einer intravenösen Injektion ein Serum erzeugt wird, das ebenso parasitizid wirkt, wie das von kranken Ratten und Mäusen.

Zu unseren Versuchen wurde Kaninchenserum benützt, das 1 Monat nach der Infektion des Tieres mit Rekurrensspirochaeten gewonnen worden war. Dieses wurde mit spirochaetenhaltigem Mäuseblut gemischt. Es trat zwar Agglomeration ein, doch konnte dies nicht als Beweis dienen, da normales Kaninchenserum in derselben Konzentration auch agglomerierte. Die Agglomeration ist also für unsere Zwecke nicht entscheidend, um so mehr aber die Immobilisierung. Rekurrenskaninchenserum immobilisierte Rekurrensspirochaeten bis zur Verdünnung 1 : 10. Der zweite Versuch mit Trypanosomen (1 : 10) ergab auch ein positives Resultat bezüglich der Immobilisierung, ein negatives bezüglich der Agglomeration. Die Beobachtungen wurden beide Male nach 2 Stunden gemacht. Später waren sie unmöglich, weil dann ohnedies alle Spirochaeten töt und gelöst sind. Der dritte Versuch mit Spirillum rubrum (1 : 10) und der vierte mit Vibrionen (1 : 10) verlief negativ. Aus diesen Versuchen geht hervor, daß zwar Trypanosomen (1: 10) von Spirochaetenserum beeinflußt werden, Bakterien dagegen nicht. Es besteht nach diesen Versuchen also eine ver-



wandtschaftliche Beziehung zwischen Spirochaeten und Trypanosomen.

II*a*) Komplementbindungsversuch mit Trypanosomenimmunserum und verschiedenen Antigenen.

Levaditi und Yamanouchi, Mutermilch, Braun und Teichmann haben Komplementbindung mit trypanosomen Kaninchenseren beobachtet, während Manteufel, Schilling und Hoesslin sie für unsicher halten, weil sie bei Normalkaninchensera positiv und bei Immunsera negativ ausgefallen war. Levi della Vida schloß aus seinen Forschungen, „daß die mit Trypanosomen infizierten Tiere keine Antikörper enthalten, welche fähig sind, das Bordet-Gengousche Phänomen zu bedingen.

Zu unseren Versuchen wurde Kaninchenserum gebraucht, welches von einem Tiere stammte, das im Blute Trypanosomen zeigte, und welches 1 Monat nach der Infektion gewonnen worden war. Zum Komplementbindungsversuch wurde trypanosomenhaltiger Kaninchenmilzextrakt benützt. Das Resultat war aber negativ. Das Resultat dieses Versuches stimmt also mit den Forschungen von Levidella Vida überein. Ein anderer Versuch mit Trypanosomenrattenserum und trypanosomenhaltigem Rattenmilzextrakt fiel ebenso negativ aus. Ferner wurde gearbeitet mit Trypanosomenrattenserum von einem Tier, das im Blute zahlreiche Trypanosomen aufwies, und dem das Blut 5 Tage nach der Infektion entnommen worden war, weil es sehr schwer krank war. Dieses Serum wurde zuerst mit dem Leberextrakt einer Maus geprüft, die im Blute zahlreiche Trypanosomen aufwies und 3 Tage nach der Infektion getötet worden war. An zweiter Stelle erfolgte die Prüfung mit Rekurrensmausleberextrakt, an dritter mit Spirillum rubrum, an vierter mit Vibrio-Emulsion. Als Resultat ergab sich, daß Trypanosomenserum gegen Trypanosomenextrakt und Rekurrensextrakt positiv wirkt, gegen Spirillum rubrum und Vibrio aber negativ. Trypanosomenserum und Rekurrensextrakt zeigen also Beziehungen zueinander, während dasselbe zu Spirillum rubrum und Vibrio keine Affinität aufweist. Zur Kontrolle wurde Normalrattenserum und die vier verschiedenen Antigene benützt. Die Kontrollversuche verliefen sämtlich negativ.



II *b*) Agglomerations- und Lyseversuch mit Trypanosomenserum und verschiedenem Versuchsmaterial.

Über die Agglomeration bei Trypanosomen verbreitet sich Massaglia. Er betrachtet sie jedoch nicht als ein Schutzmittel gegen die Trypanosomen, sondern als eine Begleiterscheinung der Immunitätsvorgänge. Düring weist dem Trypanosomenserum in erster Linie agglomerierende, sodann erst immobilisierende Eigenschaften komplexer Natur (Ambozeptor und Komplement) zu. Levaditi und Mc. Intosh stellen ähnliche Behauptungen auf. Manteufel hat Tiere mit abgetöteten Trypanosomen und Spirochaeten vorbehandelt und dabei keine agglutinierenden Sera zu gewinnen vermocht.

Zu unserem Versuche wurde ein Kaninchen mit abgetöteten Trypanosomen vorbehandelt. Die Trypanosomen waren aus trypanosomenhaltigem Mäuseblut gewonnen, das mit 0·5% karbolisierter Kochsalzlösung verdünnt war, so daß von Tryp. auf ein Gesichtsfeld 10—15 Stück kamen. Nachdem diese Verdünnung 2 Stunden gestanden hatte, wurden dem Versuchstier alle 4 Tage Injektionen intravenös in steigenden Mengen von 0·5, 1·0, 1·5, 2·0, 2·5 *ccm* gemacht. 8 Tage nach der letzten Injektion wurde Blut entnommen. Der Agglomerationswert desselben betrug 1 : 100—500. Einem zweiten Kaninchen wurden Trypanosomen intraperitoneal injiziert. Nach 1 Monat wurde Blut entnommen, dessen Agglomerationswert 1 : 1000—5000 betrug. Es war also, im Gegensatz zu Manteufels Ansicht, eine Agglomeration auch nach Vorbehandlung mit abgetöten Trypanosomen möglich, nur war sie viel schwächer als mit Serum eines infizierten Tieres. Bei der Prüfung des Serums auf Agglomeration mit Trypanosomen zeigten sich 1. agglomerierende und 2. immobilisierende Eigenschaften. Beim Versuch mit Rekurrensspirochaeten zeigten sich beide Eigenschaften sehr schwach (1 : 10), die Agglomeration überdies so unsicher, daß sie nicht Beweiskraft hat. Versuche mit Spirillum rubrum und Vibrio (1 : 10) sind vollkommen negativ ausgefallen, so daß auch dieses Experiment nur für die Verwandtschaft zwischen Trypanosomen und Spirochaeten spricht.



IIIa) Komplementbindungsversuch mit Immunserum von Spirillum rubrum und verschiedenen Antigenen.

Zu diesem Versuche wurde Spirillum rubrum-Emulsion verwendet, die $^1/_2$ Stunde lang bei 60° C. erhitzt worden war. Diese wurde einem Kaninchen intravenös injiziert und zwar alle 4 Tage im ganzen 7 mal in einer Dosis von $^1/_2$, 1, $1^1/_2$, 2, 3, 5 und 8 Ösen. 8 Tage nach der letzten Injektion wurde dem Tiere Blut entnommen, welches mit verschiedenen Antigenen geprüft wurde. Als Resultat wurde festgestellt: 1. Gegen Spirillum rubrum-Emulsion beträgt der Bindungswert 1 Öse: 25 *ccm* Kochsalzlösung; 2. gegen Vibrio-Emulsion 1 : 10, während bei beiden Antigenen mit Trypanosomen- und Spirochaetenserum bei einem Bindungswert von 1 : 5 der Versuch negativ ausfiel; 3. mit Rekurrensextrakt und 4 mit Trypanosomenextrakt ergab sich keine Komplementbindung. Durch diese Versuche sind verwandtschaftliche Beziehungen zwischen Spirillum rubrum und Vibrio festgestellt worden. Rekurrensantigen zeigt aber zu den antibakteriellen Sera keine Beziehung.

IIIb) Agglutinations- und Lyseversuch mit Spirillum rubrum-Immunserum und verschiedenem Versuchsmaterial.

Zu diesem Versuch wurde das schon oben erwähnte Immunserum benützt. Es zeigte nur gegen Sp. rubrum Agglutinationswert und zwar 1 : 5000; gegen Vibrio, Spirochaeten und Trypanosomen zeigte es sich trotz starker Konzentration (1 : 10) negativ. Es zeigte sich also als Resultat auch dieses Versuches, daß die Rekurrensspirochaete keine Beziehungen zu antibakteriellen Sera hat, ebenso wie Trypanosomen. Da aber der Versuch mit Vibrio auch negativ ausgefallen ist, so kann uns das Ergebnis nicht als ganz sicher erscheinen.



IV*a*) Komplementbindungsversuch mit Immunserum von Vibrio Nordhaufen und verschiedenen Antigenen.

Zu unserem Versuch wurde Vibrio-Immunserum und Emulsion nach der Technik von III*a* verwendet.

Resultat: I. Vibrio 1:20 positiv, II. Sp. rubrum 1:10 positiv, III. Spirochaeten und IV. Trypanosomen negativ.

IV*b*) Agglutination und Lyseversuch mit Vibrio-Immunserum und verschiedenem Versuchsmaterial.

Es wurde das oben erwähnte Immunserum benützt.

Resultat: I. Vibrio 1:100 positiv, II. Sp. rubrum 1:10 positiv, III. Spirochaeten und IV. Trypanosomen 1:10 negativ.

Man kann also auch auf diese Weise keine Beziehungen von Rekurrensspirochaeten zu antibakteriellen Seren finden.

Zusammenfassung.

Die mitgeteilten Versuche, die auf serologischem Wege die Frage entscheiden sollen, ob die Spirochaeten zum Tierreich oder Pflanzenreich gehören, sprechen für verwandtschaftliche biologische Beziehungen zwischen dieser Gruppe von Krankheitserregern und den Protozoen. Zwischen Bakterien und Spirochaeten lassen sich mit Hilfe der Immunitätsreaktionen Beziehungen nicht nachweisen.



Literatur.

1. Braun, H. und Teichmann, E. Deutsche med. Wochenschr. Nr. 3. p. 108. 1912.

2. Breinl, A., Kinghorn, A. und Todd, J. Zentralblatt für Bakteriol. Ref. Bd. XXXIX. p. 852. 1907.

3. Doflein, F. (G. Fischer.) Zentralblatt f. Bakt. Ref. Bd. LI. Nr. 5/6. p. 159. 1912.

4. Düring, A. (Inaug.-Diss. Bern. 8°. 235. Berlin 1908.) Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLIII. p. 366. 1909.

5. Fraenkel, C. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLII. p. 96. 1909.

6. Hoffmann, E. Münchener medizinische Wochenschr. Nr. 33. p. 1769. 1911.

7. Krzysztalowicz, Fr. und Siedlecki, M. (Bull. de l'Acad. des Scienc. de Cracovil Mars 1908.) Zentralblatt f. Bakt. Ref. Bd. XLIII. p. 501. 1909.

8. Kolle, W. und Schatiloff, P. Deutsche mediz. Wochenschr. p. 1176. 1908.

9. Korschun, S. und Leibfreid. Deutsche med. Wochenschr. p. 1179. 1909.

10. Levaditi, C. und Mc. Intosh. (Bull. de la Soc. de Pathol. exot. T. III. p. 368. 1910.) Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLVIII. Nr. 20. 1911.

11. — und Roché, F. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLIII. p. 585. 1909.

12. — und Yamanouchi. (Bull. de la Soc. de Pathol. exot. T. I. Nr. 3. p. 140. 1908.) Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLIII. p. 804. 1909.

13. Ledi della Vida, M. Zentralblatt für Bakt. Ref. Bd. XLII. p. 514. 1909.

14. Massaglia, A. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLVII. p. 658. 1910.

15. Manteufel. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Band XXVII. H. 2. 1908.

15*a*. — Arb. a. d. Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXVIII. H. 1. 1908.

15*b*. — Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLII. p. 95. 1909.

16. Mutermilch, St. (Compt. rend. Soc. de Biol. T. LXVII. Nr. 25. p. 125. 1909.) Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLVI. p. 209. 1910.

17. Neufeld, F. und v. Prowaczek. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXV. H. 2. 1907.

18. v. Prowaczek, S. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXVI. H. 1. 1907.

19. Schaudinn, F. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXVI. H. 1. 1907.

20. Schellack, C. Arbeiten aus dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXX. H. 2. 1909.

21. Schilling, C. und Hoesslin. Deutsche med. Wochenschrift. p. 1422. 1908.

22. Swellengrebel. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. LI. Nr. 5/6. 1912.

23. Toyosumi, H. (Folia serologica. Bd. III. p. 33. 1909.) Zentralblatt f. Bakt. Ref. Bd. XLV. p. 73. 1910.

24. Uhlenhuth und Handel. Arbeiten a. dem Kaiserl. Gesundheitsamt. Bd. XXVI. H. 1. 1907.

25. Zettnow. Zentralbl. f. Bakt. Ref. Bd. XLII. p. 97. 1909.



Zur Kenntnis der Brocqschen Krankheit.

Von

Dr. **Callomon** (Bromberg).

(Hiezu Taf. XIII u. XIV.)

Unter den Arbeiten über Brocqsche Krankheit (Érythrodermie pityriasique en plaques disséminées) nimmt die Arndtsche Abhandlung im C. Bande des Archivs für Derm. und Syph. eine grundlegende Stellung ein. Enthält sie doch die erschöpfende Zusammenfassung aller seit Brocqs Beschreibung erschienenen Publikationen neben eigenen wertvollen Beobachtungen, sowie eine Übersicht der bisher bekannten klinischen und mikroskopischen Befunde, vor allem eine schärfere Abgrenzung des Krankheitsbegriffes. Abbildungen sind jedoch der Arbeit — wenn man von der Wiedergabe des mikroskopischen Befundes absieht — nicht beigegeben, eben so wenig der neuerdings erschienenen Publikation Hellers im CVIII. Bande des Archivs und Bogrows im Band XVIII der Dermatol. Zeitschrift. Gerade die Wiedergabe des äußeren Bilds dürfte aber die allgemeinere Kenntnis der eigenartigen Krankheit, auch dem Nichtspezialisten, leichter vermitteln, als es die Umständlichkeit wörtlicher Beschreibung vermag. Man wird Arndt Recht geben müssen, wenn er die Brocqsche Krankheit für absolut nicht so selten erklärt, wie es nach der Seltenheit der Veröffentlichungen den Anschein hat, und wenn er annimmt, daß nur ihr relativ geringes Bekanntsein den Patienten und den Beobachter diese so wenig Beschwerden veranlassende und meist sonst gesunde Menschen befallende Krankheit über-

sehen läßt. So erscheint uns die Publikation des folgenden, besonders charakteristischen Falles unter Beifügung der Abbildung berechtigt, um so mehr, als er die klinische Abgeschlossenheit des Krankheitsbildes besonders scharf zum Ausdrucke bringt; auch der histologische Befund steht im Einklange mit den von Arndt wiedergegebenen.

Das klinische Bild, der ungemein chronische Verlauf, die geringe Beeinflußbarkeit durch die Therapie, die Möglichkeit wenigstens teilweisen spontanen Rückgangs, die differentialdiagnostischen Merkmale, die Bedeutung des histologischen Befundes für die Diagnose treten in ihm klar zu Tage. Das äußere Bild geben die mittelst Lumière-Verfahrens hergestellten photographischen farbigen Aufnahmen (Dr. Urban-Breslau) treffend wieder. (Vgl. Tafel XIII u. XIV.)

Anamnese: Bei einem 36jährigen Postbeamten erscheint im Sommer 1903 nahe dem Interphalangealgelenk des r. Daumens die erste gerötete, schuppende Stelle; Ende 1903 sind ähnliche Herde an der Innenseite der l. Hand, am l. Unterschenkel, r. Oberschenkel und Rücken erschienen. Rötung und Schuppung der fleckweise verteilten Herde trotzen jeder Behandlung. Im Herbst 1904 intensive umschriebene Rötung des Hautgebietes des r. Auges. Nur zeitweise mäßiger, stets erträglicher Juckreiz, angeblich nach warmen Bädern oder Waschungen stets besonders gesteigert. Chrysarobin Anfang 1905 erfolglos angewandt. Juni 1905 Aufnahme in die Kgl. Universitätsklinik in Breslau; hier unterzieht sich Patient 4—5 Wochen lang täglicher Bäderbehandlung in Verbindung mit Teer und Schwefel — mit dem leider rasch vorübergehenden Erfolge einer Abblassung einzelner Herde. Während Harttung und Neisser, die den Kranken zusammen gesehen hatten, doch sehr der Auffassung zuneigten, daß es sich um eine Mycosis fungoides handle, hält Klingmüller an der Diagnose einer atypischen Psoriasis fest. Neuausbrüche an anderen Körperstellen bis 1906; Arseninjektionen erfolglos. Nach dienstlicher Versetzung des Pat. nach Danzig machte Dr. Putzler den Versuch einer Röntgenbehandlung: sehr langsamer und unsicherer Erfolg, der nur an einer einzigen Stelle an der Brust zum völligen Schwinden eines Herdes geführt haben soll. Doch auch spontaner Rückgang wird, allerdings nach jahrelangem Bestehen, hier und dort sicher beobachtet (r. Daumen, l. Unterschenkel). Die allermeisten jetzt noch sichtbaren Herde sind mehrere Jahre alt, ohne das Allgemeinbefinden je wesentlich gestört zu haben. Doch wird dieser eminent chronische Verlauf in grösseren Interwallen unterbrochen durch akute, meist stärker juckende Ausbrüche kleinfleckiger Rötungen größerer Hautgebiete, die spontan langsam abblassen. Durch die Güte des Herrn Prof. Harttung tritt Pat. im



Sommer 1909 infolge seiner Versetzung nach Bromberg in meine bis Ende 1911 durchgeführte Beobachtung.

Status und Verlauf: Gut genährter, mittelkräftiger Mann. Organe o. Bes. Urin: frei von E. und Z. Nervensystem: o. Bes. Blutbefund: normaler Hämoglobingehalt, normale Verhältniszahlen. Schleimhäute frei. An der Haut des Rumpfes und der Extremitäten sieht man in unregelmäßiger Anordnung flächenhafte, meist scharf umschriebene, kleienförmig abschuppende, teils kreisförmige oder ovale, teils mehr strichförmige scharlachrote Herde mit zum Teil lividblauer oder rotbräunlicher Nuance. Im Bereiche der Krankheitsherde (Arme) sind punktförmige Hämorrhagien an verschiedenen Stellen sichtbar, die besonders bei Glasdruck deutlich werden. Die Haare sind im Bereiche der erkrankten Partien meist ausgefallen. Bei Faltung der Haut fühlen sich die Herde teils beträchtlich verdickt und entzündlich infiltriert an, teils auch verdünnt und atrophisch; dieser atrophieähnliche Zustand prägt sich in runzliger Fältelung der erkrankten Gebiete auch sichtbar aus. In mehr flächenhafter Ausdehnung ist auch die scheinbar nicht erkrankte Haut des Rumpfes und der Extremitäten stellenweise fein atrophisch gefältelt, z. T. leicht abschilfernd: das Ausgangstadium jener mehr akuten morbilliformen Schübe, deren einen wir selbst im September 1909 beobachten und von seinem an Pityriasis rosea erinnernden Ausbruch bis zu dem etwa sechswöchigen Ablaufe in jenes Stadium übergehen sehen konnten. Die alten chronischen Herde aber bestehen durch Jahre unverändert, der größte, ovale (l. Thoraxgegend) im Querdurchmesser 19, im Vertikaldurchmesser 10 *cm* messend; die kleineren 5markstück- bis handtellergroß (r. Mammilla, Mitte des Rückens, Streckseiten beider Arme, Nacken). Die Umgebung des r. Auges ist von einem lividroten, unscharf begrenzten Herd eingenommen, eine ähnliche Stelle besteht am Hinterkopfe in einem durch Alopecia praematura kahlen Bereich. Alles wesentliche des Bildes geben die beigefügten Tafeln XIII u. XIV wieder.

Dieses seit Jahren fast unveränderte Bild zeigt erst Ende 1910 und während des Jahres 1911 an einzelnen Stellen deutliche Zeichen des Rückgangs, ohne daß Neuausbrüche erfolgen. Eine streifenförmige Rötung am Nacken verblaßt völlig, ohne sichtbare Spuren zu hinterlassen; andere Herde (Hinterkopf, Brust) zeigen konzentrische Verkleinerung und Abblassung. Wir halten den Rückgang für einen spontanen, denn weder interne Mittel (Arsen, Chinin, lange fortgesetzt) noch Salbenbehandlung hatte mehr als vorübergehenden Erfolg. Nur die Röntgenbestrahlung vermochte sichtbar auf einzelne Herde einzuwirken, jedoch auch nur vorübergehend.

Wir bestrahlten mehrere Herde mit mittelweichen Röhren (7 W.), zunächst mit 2mal $^1/_3$ Erythemadose im Abstande von 8 Tagen (Schema I, Frank-Schultz) — ohne jeden Erfolg. Alsdann wird reichlich $^3/_4$ E. D. in einer Sitzung verabfolgt; hierauf deutliche Zunahme der Desquamation bis zu silbergrauer, ziemlich fest anhaftender Schuppung, nach deren Ablauf



jedoch nur eine recht geringe und sehr bald wieder schwindende Ablassung des Herdes hinterbleibt. Nur am peripheren Rande der bestrahlten Herde scheint eine schwache konzentrische Rückbildung dauernd bestehen zu bleiben. Da wir die Überschreitung der Erythemdose angesichts der geringen Bedeutung der Krankheit für das Allgemeinbefinden für nicht indiziert halten, so kann nur durch Wechsel der Röhrenhärte ein weiterer Versuch gemacht werden; doch bei weicherer Röhre (4—5 W.) tritt überhaupt keine sichtbare Änderung ein. Angesichts des unbedeutenden Erfolgs wünscht Pat. selbst die Einstellung weiterer Röntgenversuche. Jedenfalls hat sich die Röntgentherapie in ihrer Wirkung als unsicher und unzureichend erwiesen. Auch Arndt weist auf die relativ geringe Radiosensibilität der Erythrodermie pit. e. p. d. hin, und dies besonders gegenüber der differentialdiagnostisch in ihrem prämykotischen Stadium in Frage kommenden Mycosis fungoides.

Auch klinisch kam bei unserem Kranken in den ersten Jahren der Beobachtung vor allem Mycosis fungoides (prämykot. Stadium) für die Diagnose in Betracht. War der dauernd gute Allgemeinzustand, der normale Blutbefund, das geringe, lange Zeit völlig fehlende Jucken, das dauernde Fehlen von Nässen oder Krustenbildung, sowie das Ausbleiben der charakteristischen Tumorbildungen gegen diese Diagnose anzuführen, so mußte auf jene in Mraczeks Handbuch der Hautkrankheiten angeführten Fälle von viele Jahre lang ausgedehntem prämykotischem Stadium mit relativer Einförmigkeit der in dieser Zeit erscheinenden Hautveränderungen Rücksicht genommen werden. Vor allem aber schien uns die, wenn auch mäßig verdickte, infiltrierte Konsistenz einzelner Herde auf Erythrodermie prémycosique hinzuweisen. Die Sicherung der Diagnose Brocqsche Krankheit brachte uns der histologische Befund, der ja an sich zwar keine spezifischen Merkmale bietet, aber dank Arndts Zusammenstellung gerade gegenüber der Mycosis fung. so prägnant abgegrenzt ist, daß wir den Gedanken an dieses Leiden — sehr zur Beruhigung des Kranken — bald fallen lassen konnten.

Im Oktober 1910 wurde ein längliches Stück am rechten Arm (Übergang vom Kranken ins Gesunde) exzidiert; Färbung mit polychromem Methylenblau, Orzein-Thionin, Orzein-Methylenblau, van Gieson. Von einer Abbildung des mikroskopischen Befunds glaubten wir absehen zu können, er findet sich bei Arndt abgebildet.

Histologischer Befund: Im Korium ein oberflächliches, d. h. nur auf das Stratum papillare beschränktes, stellenweise sehr dichtes, gegen das Stratum reticulare scharf abgegrenztes Infiltrat, nicht ausgesprochen perivaskulär angeordnet. Es besteht vorwiegend aus einkernigen Rundzellen, daneben gewucherten Bindegewebszellen und spärlichen Mastzellen, während Plasmazellen ganz fehlen. Zugleich fällt im





Fig. 1.

Chromotypie nach Lumière-Aufnahmen
von Max Jaffé, Wien.
Druck von A. Haase, Prag.

Callomon: Brocqsche Krankheit.



Fig. 2.



Fig. 3.

Chromotypie nach Lumière-Aufnahmen
von Max Jaffé, Wien.
Druck von A. Haase, Prag.

Bereiche des ganzen Infiltrats und übergreifend auf die Epithelschichten ein beträchtliches Ödem ins Auge, das zu starker Auseinanderdrängung und Rarefizierung der elastischen Fasern geführt hat. Erweiterte Lymphspalten, Abflachung einzelner Papillen ergänzen das Bild. Im Epithel ist das Ödem besonders ausgeprägt, sowohl inter- als intrazellulär. Hie und da hat es zur Zerstörung ganzer Zellgebiete, zum Status spongoides, geführt. Auch finden sich Leukozytenanhäufungen innerhalb des Rete; vereinzelt haben sich deutlich auch intraepitheliale Bläschen gebildet, wie sie Arndt erwähnt. Der Übergang zwischen Epithel und Papillarkörper ist durch die Quellung und ödematöse Zerstörung des Epithels an verschiedenen Stellen verwischt. Einzelne Retezellen erscheinen durch das intraepitheliale Ödem zu Hohlräumen umgewandelt, an deren Wandung nur der Kern als rundlicher oder sichelförmiger Körper gefärbt erscheint (Altération cavitaire-Leloir), wie dies auch Heller bei seinem Befunde feststellen konnte (Archiv für D. u. S., Band CVIII, p. 77). — Eine Vermehrung der Mitosen ist nicht feststellbar.

Die große Verschiedenheit dieses Bildes, speziell in der Zusammensetzung des Infiltrats und im Epithelbefund, gegenüber der Mykosis fung. bedarf keiner näheren Ausführung. Jedenfalls bietet der Befund größte Übereinstimmung mit den bei Arndt gesammelten, nur graduelle Unterschiede aufweisend, vor allem durch das auffallend beträchtliche Ödem. Bietet nun auch die mikroskopische Untersuchung gegenüber anderen Erkrankungen nicht so prägnante Unterscheidungsmerkmale als gerade gegen die prämykotische Erythrodermie, so zeigt unser Fall, daß sie doch unter Umständen differentialdiagnostisch entscheidend werden kann.

Besonders schwer gestaltete sich zuerst die Deutung jener interkurrenten, teils morbiliformen, teils an Pityr. rosea gemahnenden Eruption (im September 1909). Ähnliche akutere Schübe erfolgten schon in früheren Jahren. Es lag nahe, diese in wenigen Tagen sich fast über den ganzen Körper ausbreitende Erscheinung zunächst als Arzneiexanthem auf das in steigender Dosis verabreichte Arsen zurückzuführen (0·012 ac. Arsen). Doch noch 5—6 Wochen nach Aussetzen des Arsens

bestand, wenn auch abgeblaßt, die kleinfleckige Rötung, um dann unter Abschuppung zu jenem feingefälteten, atrophieähnlichen Bild zu führen. Diese akute Eruption, die alle Eigenarten des Krankheitsbildes in beschleunigtem Tempo wiedergibt, verleiht unserem Fall Besonderheit. Um so mehr als wir, wie Civatte und Arndt, das atrophische Stadium nach monatelangem Bestande doch in manchen Bezirken schwinden und normalen Hautverhältnissen Platz machen sahen. Eben hierdurch wird die Brocqsche Krankheit ja gegenüber den echten Hautatrophien differenziert, weil diese irreparable Folgen hinterlassen, jene nicht.

Bedeutungsvoll für die Diagnose ist auch die bei einer größeren Zahl der Herde auffallende, nicht unbeträchtliche Verdickung der Haut im erkrankten Bezirk (Arm, Brust). Kennzeichnet doch gerade die Oberflächlichkeit diesen pathologischen Prozeß, wie er sich auch mikroskopisch nur in den obersten Kutisschichten abspielt. Die Erklärung für diese klinisch augenfällige Infiltration dürfte weniger das Zellinfiltrat als das unseren Befund kennzeichnende, beträchtliche Ödem abgeben. Jedenfalls verleiht dieses Merkmal unserer Beobachtung für die deutsche Literatur eine gewisse Sonderstellung. Denn in keinem der von Arndt gesammelten deutschen Veröffentlichungen von Erythr. pit. e. p. d. — auch nicht in den Arbeiten von Heller und Bogrow — ist eine klinisch nachweisbare Infiltration bemerkt, ihr Fehlen ist vielmehr geradezu als charakteristisch hervorgehoben worden. Nur in der ausländischen Literatur finden sich gleiche Schilderungen. Unser Fall ist den von Radcliffe Crocker beschriebenen Krankheitsfällen an die Seite zu stellen, welche Crocker gerade der Verdickung der Haut wegen als Xanthoerythrodermia perstans von der Erythr. pit. e. p. d. abtrennt und deren Identität mit letzterer Arndt wiederum erschöpfend nachweist. Es scheint auch uns, daß solche rein graduelle Steigerungen des pathologischen Prozesses nicht die Konstruierung eines neuen Krankheitsbildes rechtfertigen. Civatte fühlte sich durch die Infiltration bewogen, die Crockerschen Fälle dem Vorstadium der Myk. fung. zuzurechnen. Auch uns hat dies Symptom, wie früher besprochen, im Anfang mit an jene Krank-

heit denken lassen. Übrigens ist bei unserem Pat. die Verdickung einzelner Krankheitsherde, wenn auch nach jahrelangem Bestande, stellenweise deutlich zurückgegangen, am linken Arm sogar in jenes atrophieähnliche Stadium der Verdünnung und Runzelung übergegangen.

Zum Schlusse sei darauf hingewiesen, daß die von Blaschko neuerdings als besonders charakteristisch geschilderten punktförmigen Hämorrhagien im Krankheitsherd wiederholt auch in unserem Falle sichtbar waren (vgl. Verhandl. d. Berl. derm. Ges., ref. Derm. Zeitschr. 1912).

Auch das Befallensein des behaarten Kopfes, Gesichtes und Halses, die, ebenso wie Handteller und Sohlen, allermeist frei zu bleiben pflegen, dürfte in unserem Falle zwar ein Abweichen von der Regel, doch nicht mehr als eine Zufälligkeit bedeuten. Die Hauptmerkmale kennzeichnen ihn genügend als Brocqsche Erythrodermie: sowohl die ungemeine Chronizität und Einförmigkeit des Verlaufes, als die geringe Neigung zum Rückgange auch auf therapeutische Maßnahmen, das fast völlige Fehlen subjektiver Beschwerden und das charakteristische Aussehen der Einzelherde.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XIII u. XIV ist dem Texte zu entnehmen.

Aus dem Laboratorium für medizinische Chemie des Wiener allgemeinen Krankenhauses.
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. E. Ludwig.)

Über Ausscheidungswerte und Speicherungsverhältnisse nach Einfuhr von Salvarsan in den menschlich-tierischen Organismus.*)

Von

Privatdozent Dr. **Karl Ullmann.****)

In folgendem sei über die Ergebnisse einer Untersuchungsreihe berichtet, deren Zweck es war, einiges über die Schicksale der auf verschiedene Weise dem Menschen- und Tierkörper inkorporierten organischen Arsenpräparate, insbesondere des Salvarsans zu erfahren. Es schien von Wert, einerseits die Ausscheidungsverhältnisse durch die natürlichen Sekretionen, anderseits auch die Verhältnisse der Fixation und Speicherung des Arsens, die Verteilung dieses Arsenpräparates genauer festzustellen, schon zum Vergleich mit der anderer diesbezüglich schon besser bekannter organischer und anorganischer Arsenverbindungen. Die sehr spärlichen, im Verlaufe der letzten Jahre 1910 und 1911[1]) bis zum heutigen Tage von verschiedenen Seiten veröffentlichten Ergebnisse ähnlicher Untersuchungen an Leichenteilen von früher mit Salvarsan behandelten Individuen bezüglich des As-Gehaltes, obwohl an sich recht wertvoll und interessant, reichen gewiß nicht aus, uns über die Ver-

*) Unterstützt vom h. k. k. Unterrichtsministerium mit Erlaß vom 18./VIII. 1911.

**) Auszugsweise unter Demonstration einschlägiger Tabellen und anatomischer Präparate vorgetragen in der Sitzung der k. k. Ges. d. Ärzte vom 19. Juni 1911.

[1]) Auf die seit etwa Mitte 1911 bis zur Korrektur dieser Arbeit Juli 1912 erschienenen Arbeiten über einschlägige Fragen ist nur ganz kurz in einigen Zusätzen Bezug genommen; eingehendere Kritik bleibt hier vorbehalten.



teilung in den Organen, zu verschiedenen Zeiten nach der Einverleibung, auch nur ein halbwegs klares Bild zu geben. Zur Zeit des Beginnes vorliegender Untersuchungen lagen wohl überhaupt keine derartigen Befunde vor.

Außer dem großen theoretischen Interesse aher traten zur Zeit des Beginnes dieser Untersuchungsreihe — anfangs Oktober 1910 – noch gewisse praktische Fragen hinzu, deren Beantwortung sich gerade aus den Resorptionsverhältnissen ergeben konnte. Vor allem sollten schon die verschiedenen Bereitungsweisen der alkalischen oder saueren Lösung, der neutralen Suspension auch verschiedene und bessere klinische Resultate mit sich bringen. Bezüglich des Ortes der Injektionen schwankte man zwischen subkutanem Zell- und Muskelgewebe. Der Einfluß verschiedener Dosen war zu eruieren, auch inwiefern individuelle Unterschiede in der Resorption konstatierbar würden, war nicht von vorneherein zu sagen; denn die sehr verschiedenen Wirkungen wurden auch auf die jeweilig verschiedenen Präparate von „606“, Ideal, Hyperideal und Salvarsan,[2]) deren verschiedenen Arsengehalt, verschiedene Löslichkeit bzw. Zersetzlichkeit zurückgeführt.

Insbesondere bedurften auch die sogenannten Versager, die Ehrlich selbst damals auf Arsenfestigkeit der betreffenden Spirochaetenstämme zurückführte, in chemischer Hinsicht der Aufklärung.

Obgleich gegen das Vorkommen originärer arsenfester Spirochaetenstämme hier keine prinzipiellen Einwände erhoben werden sollen,[3]) so schien mir doch schon im September des Jahres 1910 d. i. schon ganz kurze Zeit nach dem Beginne der Ausübung der Methode bei uns in Österreich, manches darauf hinzuweisen, daß doch auch die ungenügende Resorption infolge nach mangelhafter Technik der Applikations- und auch der unzweckmäßigen Bereitungsweisen des Präparates und unpassender Injektion in die Subkutis, nicht aber die Arsenfestigkeit der Spirochaeten, an dem Versagen Schuld hatte. Schon daß diese „Versager“ bei intramuskulären Injektionen doch viel seltener auftraten als bei den subkutanen — wie ich alsbald mit Iversen, Walter Pick, Dörr, v. Zumbusch, v. Zeissl, Mattauschek und anderen übereinstimmend ge-

[2]) Auf die chemisch-toxikologischen Eigenschaften des noch nicht (Juli 1912) im Handel erhältlichen Neosalvarsans, dem von P. Ehrlich, Alt und anderen wegen seiner günstigeren Löslichkeitsverhältnisse eine besondere Stellung zugeschrieben werden, komme ich, wenn auch nur mit vorläufigen Untersuchungsergebnissen, ganz kurz im Nachtrag zurück.

[3]) Vergl. Karl Stern in Verh. d. 82. Vers. d. N. und Ä. in Königsberg 20./IX. 1910.



funden habe[4]) — sprach hiefür, ebenso aber, daß es auch bei den relativ weniger schmerzhaften und gut tolerierten, ebenfalls subkutan deponierten Injektionen sogen. „neutraler Suspensionen" ganz regelmäßig zu jenen langsam sich entwickelnden, mächtigen, schwieligen, bindegewebigen Tumoren ringsum die Injektionsstellen gekommen war, und zwar meist, entsprechend den röntgenologischen Befunden, mit Einschluß noch arsenhältigen Präparates. Erst als es in weiterer Folge bei diesen subkutanen Injektionen in vielen Fällen auch zu schweren, ausgebreiteten Nekrosen gekommen war und die ersten derartigen Befunde durch E. Finger[5]) allgemein bekannt geworden waren, fanden auch das häufige Versagen ebenso wie gewisse toxische Nebenerscheinungen in offensichtlicher mangelhafter Resorption des Präparates ihre Erklärung.

Da nun die, wie schon früher von mir und Martin Haudek (vgl. Wiener klin. Wochenschr. 1911, Nr. 3) am IV. Physiologenkongreß im September 1910 in Wien gezeigt wurde, noch nach vielen Wochen und Monaten röntgenologisch sichtbaren As-Reste des Präparates, später, beim Aufbrechen der nekrotischen Herde oder bei Entleerung der erweichenden Infiltrate, auch in dem Eiter chemisch nachgewiesen werden konnten, war uns die Ursache der mangelnden Wirkung dieses therapeutischen Verfahrens, für viele Fälle wenigstens, auch vom chemischen Gesichtspunkte aus begreiflich. Schon damals (September 1910) fiel es mir übrigens auf, daß von mehreren Untersuchern in diesen entleerten Massen oder in den nekrotischen Herden so ungemein wechselnde Quantitäten von As chemisch nachgewiesen worden waren, bald reichliche Mengen, bald kaum Spuren von As. Die wenigsten dieser Untersuchungen waren allerdings überhaupt quantitativ angestellt worden. In den seltensten Fällen von den zuerst behandelnden injizierenden Ärzten selbst veranlaßt, konnten aus derartigen Untersuchungsergebnissen sichere Anhaltspunkte für die Menge des unresorbiert verbliebenen As zugrunde gelegt werden. Im allgemeinen zeigt es sich aber doch, daß oft, trotz bedeutender Größe der Nekrosen, in älteren oder sehr alten Infiltraten nur minimale, kaum nachweisbare, bei jüngeren Herden höhere, noch gut wägbare, ja oft noch makroskopisch in braunem Bröckeln sichtbare Mengen des As-hältigen Präparates gefunden wurden. Es hätte daher auch gar keinen Zweck, die vielen zahlenmäßigen Daten, die bisher von den Schriftstellern gegeben wurden, zur Beleuchtung der Resorptionsverhältnisse hier alle zu sammeln,

[4]) Wiener klin. Woch. 1910. Nr. 49. Protokoll der Sitzung vom 2. Dezember 1910. p. 1771.

[5]) Wiener klin. Woch. 1910. Nr. 47. Sitzung vom 24. Nov. 1910.



zumal ja ein Teil des As-Präparates durch die Hautfisteln sich entleert oder schon früher während Abstoßung der Nekrose verloren gegangen war und die chemische Bestimmung selten quantitativ stattfand.

Um diese Zeit lagen auch schon die ersten Berichte von E. Finger, Rille, Buschke u. a. über organotrope und insbesondere neurotrope Schädigungen vor, die von einer Seite auf gewisse abnormale chemische Zersetzungen des zu lange in der Injektionsstelle verweilenden Präparates (Ehrlich-Martius), von anderer Seite (Finger-Buschke) und seither auch von mehreren Neurologen [6]) auf die toxische und neurotrope Wirkung des As-Präparates an und für sich d. i. als Folge seines hohen As-Gehaltes angesehen wurden. Hängt diese toxische Komponente vom Präparat selbst, dessen besonderer chemischer Konstitution, von dessen spezifischer Affinität zu gewissen Zellarten oder Zellbestandteilen, vielleicht von chemischer Ungleichmäßigkeit, leichter Zersetzung etc. oder doch auch von der Art und Technik seiner Applikation ab. Auch diese wichtige und noch heute z. T. strittigen Fragen konnten vielleicht im Wege der Chemie geklärt werden. Um zu erfahren, inwieweit es richtig ist, daß der chemische Körper Dioxydiamidobenzol, wie es ja von Ehrlich angenommen wird, einmal erst in Zirkulation gebracht, infolge des Fehlens passender Zellrezeptoren in sämtlichen Körperorganen, in diesen nirgends fixiert (mangelnde Organotropie) und nur von den Spirochaeten selbst gebunden (ausgesprochene Parasitotropie) den Körper durch die normalen Sekrete nahezu völlig wieder verläßt, um über die Richtigkeit dieser, vielleicht allerwichtigsten Frage definitiv zu entscheiden, waren noch eine Reihe prinzipieller Vorfragen zum Teil technisch-methodischer Art zu erledigen.

Es ergab sich hier aber eine große Anzahl von Schwierigkeiten, zunächst mit Rücksicht auf die schon von früher bekannte eigenartige chemische Konstitution der meisten organischen Arsenverbindungen, auch der Atoxylderivate, welche ja der restlosen chemischen Aufschließung im Körper wie in der Retorte zum Unterschied von anorganischen Arsenpräparaten, gewisse Hindernisse entgegensetzen; ganz besonders aber bei der Untersuchung von damit beladenen größeren Organen oder Organteilen.

Weiterhin zeigten sich noch andere wohl kaum vermeidbare Fehlerquellen bei den laufenden Untersuchungen menschlicher und tierischer Sekrete, vor allem aber auch die zweifellosen, großen individuellen Verschiedenheiten in den Resorptionsver-

[6]) Vergl. die Verhandlungen des letzten Neurologentages 3. bis 4. Oktober 1911 in Frankfurt a. Main.

hältnissen und zwar bei jeder Art der Einverleibung bei Mensch und Tier.

Mit allen diesen Faktoren mußte der Untersuchende schon damals rechnen und ist es nur selbstverständlich, daß wir, wie allen anderen chemischen so auch unseren eigenen Untersuchungen im Verhältnis zu der großen Zahl klinischer Erfahrungen, als den immer noch wichtigsten Beweismitteln, nur eine beschränkte Beweiskraft beizumessen geneigt sind, etwa im Sinne einer vorläufigen Orientierung. Da sich, wie leicht zu ersehen, aus dem uns ursprünglich vorliegenden Arbeitsthema, mehrere wichtige Detailfragen ergaben, deren Lösung wir gleichzeitig anstrebten, erlitt die ausführliche Publikation auch dieses, ersten Teiles schon eine beträchtliche Verzögerung. Die Fülle der unserem Archiv zuströmenden Arbeiten hat ihr Erscheinen noch weiter hinausgeschoben.

Chemische Methoden des Arsennachweises im Urin, den sonstigen Dejekten und Organen.

Eine der wichtigsten Vorfragen zu diesen Versuchen mußte allerdings erst gelöst werden, d. i. die Eruierung bzw. Etablierung einer zweckmäßigen, für zahlreiche laufende Untersuchungen brauchbaren, also nicht zu komplizierten und doch möglichst genauen Methode des quantitativen Arsennachweises.

Während es derartige Methoden für die anorganischen Arsenpräparate mehrere und recht zuverlässige gibt, war dies von vornherein für das organische Präparat Salvarsan durchaus nicht sicher. Ist es doch von den organischen Arsenikalien vom Atoxyl, insbesondere aber auch von der Kakodylsäure und deren Salzen bekannt, daß sie sich nicht ohne weiters durch die bekannten Oxydationsmittel zerlegen und in ihrem Arsengehalte nicht ohne weiters völlig quantitativ bestimmen lassen. Wir kommen darauf später bei den entsprechenden Versuchen mit kakodylsaurem Natron und Atoxyl zurück. Es war dies also vom Arsenobenzol von vorneherein auch gar nicht sicher. Indes hatten die mir mitgeteilten Vorversuche von Seite Herrn Hofrates E. Ludwig selbst und dessen Assistenten Dr. Jansch im Oktober 1910 doch ergeben, daß das Salvarsan beziehungsweise dessen Vorläufer „Hyperideal" u. a. Präparate von „606" schon allein mit Hilfe konzentrierter Salzsäure und Eisenhypochlorür auf dem Wege der Destillation in der dichtgeschlossenen Retorte und bei guter Kühlung der Vorlage vollkommen zerlegt und das As im Destillate in Form arsensaurer Verbindungen mit Hilfe der auch sonst angewandten



Methoden als Phosphor-Ammonium-Mg-arseniat oder im Marshschen Apparat als metallischer Arsenspiegel relativ leicht quantitativ nachgewiesen werden konnte.

Übersicht der eigenen Untersuchungen.

Diese teilen sich in *a*) Sekretuntersuchungen von Menschen und *b*) Organuntersuchungen ausschließlich von behandelten Tieren.

Von 21 Kranken wurden an verschiedenen Tagen jedesmal entweder der gesamte Tagesurin oder auch nur die Hälfte desselben, zusammen 83 Harne auf As untersucht. Von Kotuntersuchungen (im ganzen waren es 8) wurde stets die gesamte Tagesmenge untersucht. Auch für die Untersuchung des Körperschweißes ergab sich mir bei einem Falle Gelegenheit.

Die erste Arsenbestimmung hatte seinerzeit für das Präparat „Hyperideal" dem Assistenten Herrn Dr. Jansch 44·58% statt 41·2% ergeben, welche immerhin sehr beträchtliche Differenz doch wahrscheinlich in Verschiedenheiten des Arsengehaltes der in Phiolen verschiedenen Ursprunges eingeschlossenen Präparate und auch vielleicht mit der Unzulänglichkeit der erstangewandten Methoden der der Bestimmung erklärt werden können.

Bezüglich der Berechnungen war man ja seinerzeit auch auf sehr verschiedene Angaben des Laboratoriums im Speyerhause durch Ehrlich-Hata angewiesen. Die Farbwerke in Hoechst a. M., an die ich mich später behufs Aufklärung der Differenzen wandte, schrieben mir am 13. Januar 1911: Der theoretische Gehalt an As. des Salvarsans, des Diamidodioxyarsenobenzol-Chlorhydrats beträgt 34%. Berechnet man den As-Gehalt der freien Base, so ergibt sich ein Gehalt von 41%.

Um mich auch selbst über den Arsengehalt und dessen völlige, d. i. restlose Gewinnbarkeit durch die Analyse des zur Therapie bzw. zu menschlichen Harnuntersuchungen und für die Injektionen an Tiere verwendeten jeweiligen Präparates von Arsenbenzol zu informieren, machte ich im Oktober-November 1910 zunächst 2 Probeanalysen. Es wurde in beiden Fällen ca. 0·1 *g* der Inhalt je einer mir von Herrn Geheimrat Ehrlich in dankenswerter Weise hiezu zur Verfügung gestellten Probephiole „Hyperideal" und zwar jedesmal unmittelbar nach deren Öffnung verarbeitet.

Das einemal wurde die Substanz in einigen Tropfen heißen Wassers gelöst und die organische Substanz mittels rauchender Salpetersäure zerstört, die Lösung mit Soda neutralisiert, auf

dem Wasserbade zur Trockene gebracht, der Rückstand fein verrieben, in etwas geschmolzenem Salpeter eingetragen und die wässerige Lösung nach Behandlung mit Schwefelsäure in den Marshschen Apparat eingetragen.

Es wurde gefunden: in einer Substanzmenge von 0·1019 in Form zweier schöner, metallisch glänzender

Arsenspiegel . . . . . 0·0319
statt berechnet . . . 0·0348
Differenz . . 0·0029

d. i. nur 31·3% gegenüber der erwarteten Menge von 34·2%.

Zur zweiten Probe wurde die im Wasser gelöste Substanz mit 500 Harn von einem mit As nicht behandelten Kranken gemengt, der sich vorher als arsenfrei erwiesen hatte. Die Verarbeitung auf Arsen erfolgte genau so wie bei der unter Harnuntersuchung angegebenen. Die Lösung der salpetersauren Schmelze wurde in 2 Teile zu je 100 *g* geteilt, zur Hälfte nach Behandlung mit H_2SO_4 direkt in den Marshschen Apparat gebracht, in der anderen Hälfte wurde das As als arsensaures P. Mg.-Am.-Arseniat bestimmt.[7])

Verwendet wurde: an Substanz 0·0988; gefunden und als As berechnet:

in der ersten Portion (als Arsenspiegel) . . 0·0138
in der zweiten Portion (als P. As O_4MgNH_4)
umgerechnet auf As . . . . 0·01585
in Summa . . . 0·02965
statt berechnet . . . . 0·03378 entsprechend einem Gehalt des Präparates von nur 28·6%
Differenz . . . 0·00413

Vorausgesetzt, daß auch dieses mir von Herrn Geheimrat Ehrlich übersendete Präparat in allen Phiolen gleichmäßig 34·2% Arsengehalt hatte, war demnach in meinen beiden Untersuchungen ein Defizit von 2·9% für die reine Substanz und 5·6% für die im Urin gelöste Substanz. Demnach waren Differenzen von 8·4 bez. 16·3% von der insgesamt zu erwartenden Arsenmenge vorhanden. Ich mußte also annehmen, daß bei weiterer genauer Durchführung der Untersuchungen auf Rechnung des Verlustes durch die betreffenden Methoden selbst, auch ein Defizit von mindestens etwa 8·4—16·3% des zu erwartenden As-Gehaltes zu setzen sei, wenigstens in den Harnen. Anders und gewiß eher noch mehr bei den Kot- und Organuntersuchungen, worüber später noch berichtet wird.

---

[7]) Die Harne stammten zum Teil von meinem Kassenambulatorium und der Privatklientel, zum Teil von Kranken der Abt. Prof. Fingers und Ehrmanns im allg. Krankenhaus, die mir von letzteren freundlichst dazu überlassen worden waren.



I. Harnuntersuchungen.

Es wurden regelmäßig die gesamten gemessenen Tagesmengen, ausnahmsweise auch nur die Hälfte verarbeitet. Vorher wurden die Harne regelmäßig auf Eiweiß und andere abnorme Stoffe hin untersucht. Albumen fand sich bei 3 unter 24 Kranken in geringen (unter $^1/_8$ %) Mengen ständig d. i. in allen untersuchten Harnen, nur einmal nach intramuskulärer Injektion von 0·6 Hg, einmal vorübergehend nur in 2 Portionen, in den späteren Portionen derselben Kranken aber nicht mehr vor. Dieselbe hatte 0·5 Salvarsan intravenös erhalten. Auch in einem 3. Falle nach intravenöser Injektion von 0·4 fanden sich vorübergehend deutliche Spuren von Eiweiß. Außerdem wurden wiederholt größere Mengen von Urobilin, insbesondere regelmäßig nach intravenöser Injektion spektroskopisch nachgewiesen.

Die gesamte gemessene Harnmenge wurde mit kohlensaurem Natron eben alkalisch gemacht und in einer Porzellanschale auf dem Wasserbad nahezu bis zur Trockene gebracht. Der Rückstand mit arsenfreier konzentrierter rauchender HCl versetzt[8]) und unter gelindem Erwärmen (40° C) mit kleinen Portionen chlorsaurem Kaliums versetzt und bis zur Entfärbung oxydiert, mit einer Glasplatte bedeckt mindestens einen Tag stehen gelassen. Das überschüssige Chlor in Filtrat wurde auf dem Wasserbad bei geringen Temperaturen, zirka 60° C, entfernt und durch mehrere Stunden unter abwechselndem Erwärmen im Fällungskolben Schwefelwasserstoff eingeleitet. Der Niederschlag von A_2S_3 auf einem mit Hahn versehenen Glastrichter gut mit H_2S-hältigem Wasser gewaschen und mit konz. Ammoniak gelöst, gut mit ammoniakalischem Wasser nachgewaschen, die Lösung in einer kleinen Porzellanschale auf dem Wasserbad zur Trockene gebracht. Der Rückstand wurde hierauf mit etwas Wasser gelöst und mit wenigen Tropfen konz. HNO_3 zuerst in der Kälte oxydiert, bis zum Verschwinden der gelben Dämpfe erwärmt, mit Wasser verdünnt, mit Soda alkalisch gemacht und auf dem Wasserbad abermals zur Trockene gebracht. Das Residuum, gut mit Zusatz von Soda verrieben, wurde in kleinen Portionen in einen Porzellantiegel in (3—5 *g*) geschmolzenem Salpeter eingetragen, geglüht und dadurch die letzten Reste der organischen Substanz und des Schwefels oxydiert. Diese Schmelze wurde in destilliertem Wasser unter Erwärmen gelöst und nun in kleinen Portionen erst verdünnte und dann konzentrierte Schwefelsäure tropfenweise solange

---

[8]) Auf Arsenfreiheit der Reagentien, Gefäße, insbesondere des Zinkes wurde natürlich bei allen Untersuchungen stetig Sorgfalt verwendet.

hinzugesetzt, als noch gelbe Dämpfe von HNO_3 entwichen und bis zum Entweichen weißer Schwefelsäuredämpfe über der Flamme erhalten. Die erkaltete Lösung wurde, in der Regel portionenweise, vorsichtig in den Marshschen Apparat eingetragen und die sich bildenden Spiegel — gewöhnlich wurde mindestens an zwei bis drei Stellen erhitzt — gewogen, sehr zarte Spiegel jedoch nur qualitativ bemerkt. In einer kleineren Reihe von Fällen, bei denen größere Mengen As erwartet wurden, sowie bei den Analysen der reinen Substanz, wurde nur die Hälfte der gelösten Salpeterschmelze in der beschriebenen Weise auf Arsenspiegel, das As in der anderen Hälfte der Lösung aber als arsensaures Ammonium-Magnesium bestimmt.

In letzter Zeit machte ich für Harnuntersuchungen nur mehr von dem wesentlich kürzeren, weil sehr expeditiven Destillationsverfahren nach Schneider-Fischer-Ludwig Gebrauch.[9][10]

Zu diesem Behufe wurde der mit Soda alkalisch gemachte und zur Trockene eingedampfte Harnrückstand zunächst in der Porzellanschale mit möglichst wenig konzentrierter Salzsäure zur völligen Lösung gebracht. Nach Entweichen aller CO_2 noch mit etwas konzentrierter HCl versetzt, wurde die Lösung durch einen Glastrichter in den Destillationskolben gegossen, in welchem vorher 20 cm^3 Eisenchlorürlösung gebracht worden waren. Unter vorsichtigem Kochen und ohne daß durch Überschäumen Substanz in die Vorlage gerät, gelingt es binnen mehreren — 5 bis 6 — Stunden, das in arsensaures Salz übergeführte Arsen durch den doppelwandigen Kühlkolben in die mit etwas Wasser versetzte, ebenfalls mit Eiswasser gekühlte Vorlage abzudestillieren. Das Destillat kann nun entweder, wenn es klar ist, ohne weiteres im Fällungskolben mit H_2S-Gas behandelt werden, oder muß, wenn es durch mit überdestillierte ölige, dunkelbraune, empyreumatische Stoffe verunreinigt ist, vorerst filtriert und dann erst der Fällung unterzogen werden. Nach Verweilen des gelben Niederschlages von A_2S_3 im vor Luftzutritt sorgfältig geschützten Glaskolben, Filtration des Niederschlages durch ein Ludwigsches Glaswollfilter, Waschung desselben mit reinem CS_2 und Äther,

[9]) Die ursprünglich von F. G. Schneider geübte und 1852 beschriebene Methode, durch welche die arseniksauren Salze durch Einwirkung von Chlorwasserstoff in flüssiges Chlorarsen verwandelt wurden, wurde durch die Modifizierung des Destillationsgefäßes und Zusatz von Eisenchlorürlösung — etwa 10 cm^3 — durch Fischer und Ludwig verbessert. Bei genügend langer Destillation — bis zu einem halben Tage — gelingt es bei anorganischen Verbindungen völlig, bei leicht zersetzlichen organischen Verbindungen das Arsen nahezu völlig quantitativ zur Abscheidung zu bringen.

[10]) E. Ludwig, Medizinische Chemie, 1895, p. 244.



Trocknung im Trockenkasten bei nicht über 90° C. und Wägung.[11])

In den letzten Monaten wurden, um jedes Entweichen flüchtiger Arsensäure aus dem Destillationskolben zu vermeiden, von H. Assistenten Dr. Jansch noch weitere Verbesserungen an der Apparatur angebracht, über welche von zuständiger Seite berichtet werden wird.

Die Berechnung des As-Gehaltes im Urin erfolgte hier nicht auf 100 *g*, wie dies sonst oft üblich, sondern bezieht sich jedesmal auf die ganze übersendete Tagesmenge. In einzelnen Fällen wurde der Urin des ersten Tages in 2 Hälften gesammelt und beide gesondert untersucht, um das Verhalten der Ausscheidung schon in den ersten Stunden des ersten Tages sicher zu stellen und damit seine Stellung zum Verhalten des rasch eliminierten Atoxyls, über welches ja schon die ersten Untersuchungen von Croner und Seligmann,[12]) die späteren von Ferd. Blumenthal[13]), die älteren vergleichenden Studien, insbesondere aber die letzten Arbeiten von Igersheimer-Rothmann[14]) und Igersheimer-Itami[15]) und zuletzt die vergleichenden Studien Tendrons[16]) über die Ausscheidungen verschiedenartiger Arsenpräparate. Atoxyl, Arsenophenylglyzin und Arsenobenzol „606" Aufschluß gaben. In erschöpfender Weise hat in jüngster Zeit neuerdings wieder Ferd. Blumenthal über Chemie und Ausscheidung der organisierten Arsenpräparate zusammenfassend berichtet.[17])

---

[11]) Diese Methode ist auch sehr gut verwendbar, um kleinere Mengen, etwa 5—20·0 *g* tierischer Organsubstanz Leber, Niere, Hirn etc. auf deren Arsengehalt zu untersuchen. Für sehr kleine Mengen — unter 5 *g* — von Organsubstanz habe ich die Methode der Zerstörung mit Königswasser vorgezogen. (Vergl. später.)

Für die Zerstörung größerer Mengen von Organ- oder Leichenteilen habe ich mich doch nur an die bekannte Methode von E. Ludwig und Zillner l. c. p. 216 u. ff. gehalten, trotz ihrer durch Verarbeitung größerer Substanzmengen vielleicht etwas größeren Umständlichkeit gibt sie bei guter Ausführung noch die verläßlichsten Resultate. Bei der direkten Abdestillierung mit rauchender HCl und Eisenhypochlorürlösung bilden sich mitunter schon sehr geringe Mengen von gelblichen Schwefelarsenverbindungen im Destillat während der Kondensation, die dann mit den übrigen Substanzen abfiltriert, leicht ein Minus von As im Destillat zur Folge haben können.

[12]) Deutsche medizinische Wochenschrift 1907. 20. Juni.

[13]) Deutsche medizinische Wochenschrift 1907. Nr. 26.

[14]) Über das Verhalten des Atoxyls im Organismus. Hoppe-Seylers Zeitschrift. Bd. LIX. 3/4.

[15]) Zur Pathologie und pathologischen Anatomie der experimentellen Atoxylvergiftung. Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie. Bd. LXI. 1909.

[16]) Bulletins memoires de société des hopitaux, seance de 18./XI. 1910.

[17]) Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. III. Aromatische Arsenkörper. Bd. VIII. p. 90—141.

wo auch alle übrigen Arbeiten dieses Autors über dieses Thema angeführt sind.

II. Untersuchungen von Kot.

In den wenigen (8) Untersuchungen an zusammen 8 Fällen wurde der gesamte Tageskot mit etwa der gleichen Menge rauchender Salzsäure versetzt und nach einiger Zeit ebenso weiter behandelt wie sonst die Organe. (Vergl. später.)

III. Untersuchung des Schweißes.

In dem einzigen Falle wurde bei einem 4 resp. 5 Tage vorher mit 0·6 intramuskulär an zwei Stellen injizierten Pat. u. zw. je ein Nachthemd vom 4. und 5. Tage, zum letzten auch noch eine Unterhose sowie ein Polsterüberzug, mit Zusatz von reichlich kohlensaurem Natron, im bedeckten Glaszylinder auf dem Wasserbade mit so viel Wasser versetzt, daß die Wäsche eben gut durchfeuchtet war. Nach mehrstündigem Verweilen unter Kochtemperatur wurde die Flüssigkeit abgegossen, die Wäsche darauf gut abgepreßt, nachgewaschen, der Auszug eingedampft und so wie Harn weiter behandelt. Um auf das alleinstehende Resultat nicht mehr zurückkommen zu müssen, sei gleich hier darüber berichtet.

Es fand sich in beiden derart behandelten Portionen bzw. Wäschestücken auch nicht die geringste Spur von Arsen vor.

Es muß hier hinzugefügt werden, daß der betreffende Patient von jeher ein starker Schwitzer war und sich auch in den Harnen desselben von demselben 4. und 5. Tage nur auffallend geringe, nicht wägbare Spuren von Arsen gefunden hatten. Desgleichen in einer Stuhlportion des 4. Tages nur unwägbare Spuren.

IV. Untersuchung der Organe von Tieren.

Es wurden bei 14 unter im ganzen 26 Tierversuchen, ganze Organe vorbehandelter Tiere oder aliquote Teile derselben auf deren Asgehalt untersucht. Die Organe wurden regelmäßig makroskopisch, einzelne auch mikroskopisch untersucht, gewogen und sofort verarbeitet bzw. in verschlossenen Gefäßen mit HCl und chlorsaurem Kali 5·0 versetzt, stehen gelassen. Der Organbrei wurde in der Reibschale gut verrieben in einen Erlenmeyerschen Kolben gebracht und in der bekannten Weise nach dem Ludwigschen Verfahren im



Kolben mit Steigrohr auf dem Wasserbade in 1—2 Tagen zur Lösung gebracht, das Filtrat behandelt wie Harn.

Von den Organen wurde regelmäßig Leber, Nieren, Gehirn, in einzelnen Fällen auch Milz, Herz, Muskeln, Knochen, das gesamte Blut, auch Blutplasma und Blutkuchen gesondert, endlich die Hoden untersucht. Zu diesen Versuchen wurden ausschließlich Kaninchen u. zw. im Gewichte von $1^1/_2$—3 *kg* verwendet. Die Untersuchung der Injektionsstellen auf residuales Arsen wurde hingegen nicht vorgenommen, da ja speziell bei den Tieren die Resorption der Haut wesentlich von der beim Menschen verschieden und zwar noch viel schlechter ist, außerdem weil sich insbesonders öfters kleine Fisteln von den erweichenden Infiltraten her entwickelt hatten, aus denen offenbar Arsen mit dem Eiter entwichen war, hauptsächlich aber weil im selben Laboratorium ohnedies gleichzeitig eine größere Anzahl von Leichenteilen, Eiter, nekrotischen Gewebsstücken, also menschliche Organteile von mit Salvarsan Behandelten zur laufenden Untersuchung auf Arsen gelangten und die Ergebnisse dieser Reihe ohnehin veröffentlicht werden dürften, zum Teile auch mittlerweile schon veröffentlicht wurden.[18])

Von den bis Mitte 1911 gemachten Tierversuchen wurden hier nur diejenigen jener 10 Kadaver unter im ganzen 26 Tierversuchen verwendet, bei denen von vornherein wenigstens verschiedene Resorptionsverhältnisse erwartet werden konnten. Von den übrigen Versuchen wurden einzelne Organe zur chemischen und histologischen und auch histochemischen Untersuchung verwertet. Über die Resultate dieser letzten wird später noch berichtet werden.

Harn- und Stuhl-Untersuchungen nach subkutanen Injektionen.

Harne wurden untersucht von:

1. R. Adolf, 60 Jahre alt, 66 *kg*, am 4. Oktober Injektionen von 0·5 Hyperideal in schwach alkalischer Lösung, an einer Stelle subskapular. Intensive lokale Reaktion, starke Schmerzen.

Gefunden wurden:

am	1.	Tage	in 830 cm^3	Harn	—	1·2 *mg* As
„	2.	„	„ 780 „	„	—	2·5 „ „
„	8.	„	„ 880 „	„	—	1·6 „ „
„	9.	„	„ 800 „	„	—	1·9 „ „
„	15.	„	„ 850 „	„		deutliche Spuren, aber nicht wägbar.

[18]) Vergl. später die Publikation von V. Mucha. Wiener klin. Woch. 1911. Nr. 41.

2. A. Leopold, 41 Jahre alt, 74 *kg*, Gummata cutanea, am 25. Oktober 0·7 Hyp. in neutraler Suspension, nach Wechselmann, an einer Stelle subkutan, mäßige lolale Reaktion.

Gefunden wurden:

am	1.	Tage	in	780	cm^3	Harn	— 0·3 *mg* As
„	2.	„	„	960	„	„	— 1·4 „ „
„	3.	„	„	860	„	„	— 2·4 „ „
„	4.	„	„	850	„	„	— 2·1 „ „
„	5.	„	„	980	„	„	— 1·8 „ „
„	9.	„	„	925	„	„	— 0·3 „ „
„	15.	„	„	900	„	„	deutliche Spuren
„	30.	„	„	1000	„	„	unwägbare geringe Spuren.

3. H. Albine, 31 Jahre alt, 59 *kg*, Lues cerebri, am 28. Oktober in 2 Portionen subskapular, 0·45 Hyp. in neutraler Suspension. Mäßige lokale Reaktion.

Gefunden wurden:

am	1.	Tage	in	700	cm^3	Harn	— 0·8 *mg* As
„	2.	„	„	780	„	„	— 1·2 „ „
„	3.	„	„	780	„	„	— 2·1 „ „
„	6.	„	„	800	„	„	— 2·2 „ „
„	9.	„	„	1100	„	„	deutliche Spuren
„	30.	„	„	1200	„	„	unwägbar;

am	2.	Tage	in	500	*g*	Stuhl	— 0·7 *cm* As
„	1.	„	„	400	„	„	— 1·8 *mg* „
„	5.	„	„	480	„	„	— 1·4 „ „
„	6.	„	„	700	„	„	— 0·6 „ „

4. Frl. H. F., 19 Jahre alt, 58 *kg*, Tumor, am 8. November, 0·45 Hyp. in Paraffinemulsion. Aufenthalt im Sanatorium Fürth.

Gefunden wurden:

am	1.	Tage	in	775	cm^3	Harn	— 1·3 *mg* As
„	2.	„	„	760	„	„	— 2·1 „ „
„	3.	„	„	870	„	„	— 1·0 „ „
„	4.	„	„	800	„	„	— 0·7 „ „
„	9.	„	„	850	„	„	deutliche Spuren.

Gefunden wurden am 4. Tage in 300 *g* Stuhl deutliche Spuren.
„ „ „ 9. „ „ 350 „ „ „ „

Untersucht vom Labor. Urban und Hellmann.

Sehr geringe lokale Reaktion; intensives morbillöses Arsenikexanthem in der 3. Woche, später Operation des Tumors, Tod unter septischen Erscheinungen, die von der Operationswunde ausgingen.

Harn- und Schweiß-Untersuchungen nach intramuskulären Injektionen monacid. Solution.

5. Proch. L., 28 Jahre alt, 78 *kg*, Sklerose, am 12. November 0·7 Hyp. in schwach saurer Lösung, monazid, zur Hälfte subskapular, zur anderen Hälfte intramuskulär ins Gefäß an zwei Stellen, also zusammen an 3 Stellen, zusammen 20 *g* Flüssigkeit.

Gefunden wurden:

am	1.	Tage	in	980	cm^3	Harn	— 1·9	*mg*	As
„	3.	„	„	1020	„	„	— 3·9	„	„
„	5.	„	„	1200	„	„	— 3·6	„	„
„	9.	„	„	680	„	„	— 4·1	„	„
„	15.	„	„	1600	„	„	— 0·6	„	„
„	30.	„	„	1100	„	„	deutliche Spuren.		

Geringfügige lokale Reaktion der Sklerose; letztere nach 14 Tagen fast geschwunden, nach 4 Wochen Narbe weich, geringe Drüsenschwellungen zurückgegangen, Wassermann nach 6 Wochen und nach 4 Monaten negativ. Kein Exanthem. Später auch noch präventiv merkuriell behandelt.

6. Schw. A., 28 Jahre alt. 80 *kg*, am 10. Januar 0·7 Hyp., auf 18 Aqua monacid intraglutäal auf 3 Stellen verteilt, typischer großer Initialaffekt mit derben Drüsenschwellungen.

Gefunden wurden:

am	1.	Tage	in	1100	cm^3	Harn	— 0·9	*mg*	As
„	2.	„	„	1180	„	„	— 2·1	„	„
„	3.	„	„	950	„	„	— 3·2	„	„
„	9.	„	„	790	„	„	— 2·8	„	„
„	13.	„	„	1080	„	„	— 0·5	„	„

Vollständiger Rückgang der Sklerose, Wassermann zu Beginn negativ und noch durch 14 Monate negativ geblieben.

7. Wo. Ed., 34 Jahre alt, 74 *kg*, Lues latens, Wassermann positiv am 3. Dezember 0·7 Hyp. in Emulsion mit Paraff. liq. und Lanolin, an 3 Stellen, intraglutäal.

Gefunden wurden:

am	2.	Tage	in	1950	cm^3	Harn	— 2·8	*mg*	As
„	5.	„	„	900	„	„	— 3·9	„	„
„	6.	„	„	850	„	„	— 2·9	„	„
„	17.	„	„	850	„	„	— 0·3	„	„

Wassermann 8 Wochen post injectionem negativ, mäßige lokale Reaktion, schmerzhaft.

8. Hoff. A., 54 Jahre alt, 68 *kg*, Exanthema papulosum am 4. Januar, 0·6 Salvarsan, monazid, in 3 Teilen, intramuskulär. Auffallend geringe lokale Reaktion.

Gefunden wurden:

in den ersten 12 Stunden des	1.	Tages	500	cm^3	Harn	— 0·2	*mg*	As
„ „ zweiten 12 „	„ 1.	„	750	„	„	— 0·5	„	„
am	2.	Tage	900	„	„	— 1·8	„	„
„	4.	„	890	„	„	— 6·1	„	„
„	11.	„	480	„	„	— 0·4	„	„
„	30.	„	1000	„	„	deutl. Spuren.		

9. Stre. Al., 19 Jahre alt, 67 *kg*, am 18. Januar 0·6 Salvarsan, monazid, an 3 Stellen, intramuskulär. Mäßige lokale Reaktion.

Gefunden wurden:

am	2.	Tage	in	800	cm^3	Harn	— 0·9	*mg*	As
„	7.	„	„	1000	„	„	— 3·5	„	„
„	15.	„	„	1100	„	„	— 0·8	„	„

10. Saik. Ed., 40 Jahre alt, 61 *kg*, Lues latens am 16. März, 0·6 Salvarsan monacid in 12 *g* Flüssigkeit, an 2 Stellen intramuskulär, intraglutäal. 8 Wochen post injectionem Wassermann negativ, 8 Monate post injectionem ebenfalls negativ. Mäßige lokale Reaktion.

Gefunden wurden:

am 4. Tage in 1250 cm^3 Harn — 0·8 *mg* As
„ 6. „ „ 1800 „ „ — 0·2 „ „

11. L. Raffael, 26 Jahre alt, 62 *kg*, Sklerose, am 14. April, 0·6 Salvarsan monacid, an 3 Stellen, intraglutäal.

Sehr intensive lokale Reaktion in der Gefäßmuskulatur, heftiges Fieber durch 8 Tage bis 40·5; nach 12 Tagen intensives morbillöses, nur skarlatinöses Ex- und Enanthem, durch 8 Tage. Aphthöse, vielleicht septische Entzündung der Mundschleimhaut.

Gefunden wurden:

am 4. Tage in 1100 cm^3 Harn — unwägb. Spuren As
„ 5. „ „ 800 „ „ — „ „ „
„ 9. „ „ 1200 „ „ — 1·7 *mg* As.

Am 4. Tage in 400 *g* Stuhl unwägbare Spuren
„ 5. „ „ 300 „ „ „ „

Am 4. Tage Schweiß (Extrakt eines Nachthemdes negativ).

Am 5. Tage Schweiß (Extrakt eines Nachthemdes, einer Unterhose und Kopfpolsterüberzug negativ).

12. Ti. R., 29 Jahre alt, 66 *kg*, Patient wurde beim Vortrage demonstriert, Initialsklerose, Exanthema pustulosum, Skleradenitis, Papulae mucosae oris, am 8. Mai dreimal je 0·2 monacid Salvarsans intraglutaeal, weiterhin dieselbe Dosis wieder etappenweise am 6. und 13. Tage injiziert. Relative sehr geringe lokale Reaktion, kein Fieber.

Gefunden wurden:

am	2. Tage (nach der 1. Inj.)	in	1000	cm^3 Harn		ein deutlicher nicht wägbarer Spiegel.
„	5. „	„	1500	„ „	0·2	*mg* As
„	8. „ „ „ 2. „	„	1600	„ „	0·6	dazu noch ein deutl. dunkler aber nicht wägbarer Spiegel.
„	12. „ „ „ 2. „	„	980	„ „	1·6	3 deutliche Spiegel, 2 dav. gew., d. 3. kaum wägb., ab. noch deutl.
„	14. „ „ „ 3. „	„	1100	„ „	2·8	drei dicke Spiegel.
„	20. „ „ „ 3. „	„	1206	„ „	2·1	drei dicke Spiegel.
„	30. „	„	580	„ „		ein deutl. aber kaum wägbarer Spiegel.

Intramuskuläre Injektionen mit trüb alkalischer Solution.

13. Pf. J., 19 Jahre alt, 78 *kg*, Initialsklerose, Skleradenitis, am 16. Februar 0·6 trübalkalisch Salvarsan auf 15 *g* Flüssigkeit, intraglutäal in 3 Teilen; intensive Reaktion, Schmerz und Infiltrat.

Gefunden wurden:

am 3. Tage in 900 cm^3 Harn — 2·3 *mg* As
„ 4. „ „ 700 „ „ — 2·8 „ „
„ 30. „ „ 800 „ „ deutliche Spuren
„ 60. „ „ 900 „ „ keine Spuren.

Derbe andauernde Infiltrate, sehr schmerzhaft, starkes Fieber, in der 6. Woche positiver Wassermann.

14. L. H., 26 Jahre alt, 64 *kg*, Papulae mucosae oris, am 28. März, 0·6 trüb alk. Salvarsan in 8 *g* Flüssigkeit, an 2 Stellen heftige Reaktion und Schmerz.

Gefunden wurden:

am	2.	Tage in	900	*cm*³	Harn	— 1·8 *mg* As
„	3.	„ „	840	„	„	— 2·7 „ „
„	10.	„ „	800	„	„	deutliche Spuren
„	15.	„ „	1100	„	„	deutliche Spuren.

Nach intravenösen Injektionen (bei allen normalen Verlauf).[19])

Untersucht wurde stets die gesamte gesammelte Tagesmenge.

15. St., Klinik Finger, Zimmmer 74, 31 Jahre alt, 52 *kg*, am 18. März 0·4 Salvarsan, intravenös; Lues papulosa.

Gefunden wurden:

am	1.	Tage in	500	*cm*³	Harn	— 3·9 *mg* As
„	2.	„ „	650	„	„	— 3·1 „ „
„	3.	„ „	800	„	„	— 1·4 „ „
„	4.	„ „	900	„	„	deutliche Spuren
„	9.	„ „	600	„	„	deutliche Spuren.

16. Ni. G., Klinik Finger, Zimmer 74, 23 Jahre alt, 51 *kg*, Lues exanthem. am 22. März 0·5 Salvarsan intravenös.

Gefunden wurden:

am	1.	Tage in	380	*cm*³	Harn	— 2·3 *mg* As
„	1.	„ „	560	„	„	— 3·8 „ „
„	2.	„ „	680	„	„	— 2·4 „ „
„	4.	„ „	700	„	„	— 2·1 „ „
„	5.	„ „	900	„	„	— 0·2 „ „
„	6.	„ „	1250	„	„	deutliche Spuren.
Am	2.	Tage in	450	*g*	Stuhl	— 3·5 *mg* As
„	5.	„ „	880	„	„	deutl. ab. nicht wägb. Spuren.

17. L. Marie, 28 Jahre alt, 83 *kg*, Lues gummosa, vorher mit Hg behandelt, 0·4 Salvarsan intravenös, am 30. März.

Gefunden wurden:

am	4.	Tage in	850	*cm*³	Harn	— 1·1 *mg* As
„	12.	„ „	680	„	„	deutliche Spuren
„	13.	„ „	750	„	„	deutliche Spuren
„	15.	„ „	700	„	„	keine Spuren.

18. Schuli, Abteilung Prof. Ehrmann, 46 Jahre alt, 66 *kg*, am 10. März, 0·3 Salvarsan intravenös.

Gefunden wurden:

in der 1. Hälfte des 1. Tages	in	450	*cm*³	Harn	— 2·8 *mg* As
„ „ 2. „ „ 1. „	„	460	„	„	— 1·8 „ „
am 2. Tage	„	980	„	„	— 2·2 „ „
„ 8. „	„	1000	„	„	— 1·6 „ „
„ 8. „	„	600	„	„	deutliche aber nicht wägbare Spuren.

[19]) Einige untersuchte Fälle, in deren Verlauf sich starkes Erbrechen ergeben hatte, wurden hier nicht angeführt.

Gefunden wurden: am 2. Tage in 600 *g* Stuhl, 0·6 *mg* As.
Am 2. Tage fand mehrmals Erbrechen statt.

19. Pe. Barbara, Abteilung Prof. Ehrmann, 22 Jahre alt, 58 *kg*, Lues papulosa, bisher unbehandelt am 24. Mai 0·3 Salvarsan.

Gefunden wurden:

am	1. Tage	in	1000	cm^3	Harn	— 8·2	*mg*	As	(bestimmt als Phosphor-Ammonium-Arseniat durch Herrn Hofrat Ludwig selbst).
„	2.	„	„ 1250	„	„	— 2·7	„	„	(zwei deutliche As-Spiegel).
„	3.	„	„ 750	„	„	— 0·3	„	„	(„ deutl. braune As-Spiegel).
„	4.	„	„ 900	„	„	— 0·8	„	„	(„ deutliche stärkere As-Spiegel als am vorigen Tage).
„	5.	„	„ 1150	„	„				(deutlicher aber nicht wägbare Arsenspiegel unter 0·1 *mg*).
„	6.	„	„ 1250	„	„				(kaum sichtbarer Spiegel).

V. Tierversuche über Lokalisation der Arsenpräparate.

Zur Feststellung der Lokalisation der in einzelnen Körperorganen bei den verschiedenen Applikationsweisen aufgenommenen und jeweils fixierten As-Mengen wurde eine Reihe von Versuchen an Tieren, insbesondere an Kaninchen, Ratten und Mäusen gemacht. Dieselben schienen um so notwendiger, als zur Zeit des Beginnens dieser Versuche und wohl auch jetzt noch recht dürftige und nur approximative Angaben über positive Arsenbefunde in Organen während der Behandlung zufällig oder durch Komplikationen, verstorbener Menschen vorlagen. Die Ergebnisse dieser Versuche sollten zusammengenommen mit den Harnanalysen ein wenigstens approximatives Bild über die Elimination und Verteilung des Salvarsans im Organismus geben, und sich gewissermaßen zu einem Bilanzverhältnis ergänzen. Da sich jedoch, wie ich schon in meinem Vortrage in der Ges. d. Ärzte vom 19. Juni 1911 hervorgehoben habe, bei allen diesen Zusammenstellungen ein ziemlich gleichmäßiges, nicht unbeträchtliches Defizit der zusammengenommenen, nachweisbaren Arsenmengen gegenüber dem eingeführten, berechneten Arsengehalte herausstellte, hat sich noch nach meinem Vortrage Herr Hofrat Prof. E. Ludwig über mein besonderes Ersuchen entschlossen, mit mir noch zwei vollständige Bilanzversuche an Tierkörpern, Maus und Kaninchen zu machen, wobei diese Differenz, wie zu erwarten war, herabgedrückt, jedoch keineswegs vollständig beseitigt wurde. Zu welchen Schlußfolgerungen in bezug auf Ursache der Differenzen dieser Untersuchungen ich gelangt bin, wird später ausgeführt werden.

Der experimentelle Teil wurde im Institut des Herrn Hofrat Prof. Dr. Paltauf durchgeführt, ebenso die Unter-



suchung der anatomischen-histologischen Läsionen sowohl an den Injektionsstellen sowie auch die der wichtigsten Organe. Über die Ergebnisse derselben sowie auch über die Versuche Arsen bzw. Arsenobenzol, in den Organen selbst histochemisch nachzuweisen, wird später noch an eigenem Orte berichtet werden.

Speziell die histologische Untersuchung einiger Gehirne behandelter Tiere wurde in gütiger Weise im Wiener neurologischen Institute Herrn Hofrat Prof. Obersteiners vorgenommen, worüber die Protokolle ebenfalls noch später zur Veröffentlichung gelangen.

Die Sektionsbefunde ergaben bei den allermeisten dieser Tiere, mit Ausnahme der Injektionsstellen, normale Verhältnisse, weshalb dieselben auch hier nicht angegeben sind. In einigen Fällen wurden Leber, Herzfleisch und Niere auch histologisch untersucht.

Zu allen Versuchen wurden nur kräftige, anscheinend völlig gesunde Tiere ausgesucht; dieselben wurden regelmäßig vor und am Ende des Versuches gewogen.

A. Versuche über die Fixationsverhältnisse nach parenchymatösen i. e. subkutanen oder intramuskulären Injektionen.

Bei diesen Versuchen wurden die in verschiedener Weise dosierten, gelösten oder emulgierten Präparate möglichst quantitativ mittelst volumetrisch geeichter Injektionsspritzen verabfolgt.

Als Präparat wurde in den ersten sechs Wochen das mir von Herrn Geheimrat Ehrlich gütigst hiezu in eigenen kleinen Phiolen a. O. überlassene Präparat Hyperideal, für alle weiteren und späteren Versuche das käufliche Höchster Präparat Salvarsan verwendet.

I. Versuch am 19./IX. 1910 an einem 3000 *g* schweren Kaninchen: an zwei Stellen wurde subkutan injiziert, zusammen 0·1 *g* von 606, also die mindestens 3—4fache Menge wie beim Menschen in neutraler Suspension nach Wechselmann, zusammen in 6 *g* Flüssigkeit. Das Tier wurde nach 12 Tagen anscheinend in vollkommen gesundem Zustand durch Entblutung getötet (Gewichtsabnahme 80 *g*) und einzelne Organe chemisch quantitativ, u. zw. in toto jedes Organ für sich, untersucht.

Es wurden dabei an metallischem As gefunden:

in der Leber	(52·0 *g*)	0·4 *mg*
in den Nieren	(11·5 „)	0·15 „
im Herz	(8·0 „)	deutliche Spur (langer grauer Spiegel),
im entbluteten, gewaschenen Gehirn	(9·5 „)	keine Spur,
im Blasenharn	(zirka 20 „)	deutliche Spur.

Die Injektionsstellen enthielten noch große Mengen des festen, zum Teil scheinbar unveränderten, nur stellenweise bräunlich verfärbten Präparates. (Versuchsdauer 12 Tage.)

II. Versuch am 20./IX. und 28./IX. 1910 an einem 1900 *g* schweren Kaninchen: An diesen beiden Tagen wurden an je zwei Stellen, zusammen also an vier Stellen im ganzen 0·3 *g* des Präparates in nativ saurer, fein verteilter Ölemulsion in die Lenden und Oberschenkelmuskulatur injiziert, wobei, wie sich später zeigte, das Präparat allerdings auch teilweise subkutan deponiert wurde. Das Tier in den ersten 2—3 Tagen sehr matt. Am 9./X., also 6 Wochen später, Tötung durch Entblutung, Gewicht 1750 *g*. Gew.-Abnahme 150 *g*. Zwei Injektionsstellen in Fisteln auf dem Gewebsdurchschnitt in hochgradige Gewebs-Nekrosen verändert. Es waren enthalten in der

Leber	(29·5 *g*)	0·8 *mg*
Nieren	(7·5 „)	0·8 „
Gehirn	(10·0 „)	absolut keine Spur
Muskel	(60·0 „)	deutliche Spur, zarter grauer Spiegel,
aufgefangenes Blut	(ca. 25 „)	minimale Spur.

Versuchsdauer 18 Tage.

III. Versuch am 24./XI. 1910 an einem 1250 *g* schweren Kaninchen. Dem Tier wurden in monazid. Lösung 0·2 Hyperideal an zwei Stellen verteilt, in zusammen 6 *g* Flüssigkeit intramuskulär in die Oberschenkel injiziert, und dasselbe am 22./XII. also nach 28 Tagen durch Entblutung getötet. Sektionsbefund normal, nur die Injektionsstelle zeigt scharf umschriebene Nekrosen, Abnahme 60 *g*.

Leber	30 *g*	0·5 *mg*
Nieren	8 „	0·18 „
Gehirn	9 „	minimale aber doch noch merkbare Spuren
Lendenmuskulatur	30 „	deutliche Spur, silbergrauer Spiegel,

Versuchsdauer 28 Tage.

IV. Versuch durch 4 Wochen u. zw. am 6./XII. 1910 am 2., 9. und 18./I. 1911 an einem 2850 *g* schweren Kaninchen. Dem Tier wurden jedesmal 0·1, also zusammen 0·8 *g* in einem Gemenge von Lanolin und Sesamöl im Verhältnis 1 : 2 fein emulgiert, also an jede der Stellen 0·1 in die Lenden und Oberschenkelmuskulatur, beiderseits zum Teile auch subkutan



injiziert und das Tier 8 Tage nach der letzten Injektion d. i. am 26./I. entblutet. Gewichtsabnahme 60 *g*. Sektionsbefund bis auf eine große nekrotische Stelle von den ersten Injektionen hervorgerufen und von kleinen Nekrosen an den übrigen Injektionsstellen abgesehen, normal. Niere und Leber zeigten makroskopisch wie auch histologisch keine pathologischen Veränderungen. Gefunden wurden:

Leber	60 *g*	2·1 *mg*
Nieren	12·5 „	1·25 „
Gehirn	8 „	keine Spur
Herz und Gefäße . . .	9 „	deutliche Spur
Blut zirka	30 „	deutlich merkbarer feingrauer Spiegel.

Knochensubstanz (einem und 1/2 Oberschenkelknochen völlig von dem Muskel entblößt) 18 *g* eben merkbare Spur.

Versuchsdauer 28 Tage.

B. Versuch mit intraperitonealer Injektion.

V. Versuch am 26./XI. und am 2./XII. an einem grauen Feldhasen 1050 *g* schwer. Demselben wurden jedesmal 0·1 *g* in neutraler Suspension in ca. 6 cm^3 Flüssigkeit völlig steril intraperitoneal injiziert und das Tier am 28. Tage d. i. a. 24./XII. durch Entblutung getötet. Nach den Injektionen war das Tier durch einige Tage jedesmal sehr matt und fiebernd bis 39·5 Grad. Gewicht am Todestage 1020 *g*, demnach Abnahme 30 *g*. Es enthielten die

Leber	32 *g*	0·85 *mg*
Nieren	11 „	0·2 „
Herz	9 „	sehr deutliche unwägbare Spur
Gehirn	8 „	noch deutliche aber nicht wägbare Spur, zarter grauer Spiegel.
Blut aufgefangen	24 „	deutliche Spur.

Versuchsdauer 28 Tage.

C. Intravenöse Injektionen.

Die intravenösen Injektionen wurden in der ersten Zeit in die aufpräparierten Hals- oder Schenkelvenen vorgenommen; in den letzt behandelten Fällen ausschließlich in die Ohrvenen.

VI. Versuch. Einem 1250 *g* schweren Kaninchen wurden am 26./XI. 0·2 *g* Hyperideal in 70—75 *g* Kochsalzlösung 0·6% mit NaHO schwach alkalisch gemacht — langsam injiziert. Das Tier ging unter Krämpfen und später Lähmungserscheinungen

ungefähr 12 Minuten später ein. Während der Agonie wurde das Tier entblutet. Der Sektionsbefund ergab keine bestimmte Todesursache. Da eine Embolie nicht nachweisbar war, war der Tod wahrscheinlich durch Schock oder Herzlähmung infolge der relativ großen Menge einer vielleicht kühleren und zu konzentrierten Lösung erfolgt.

Untersucht wurden 5 Organe und zwar: 1. Magen-Darmtrakt s. Inhalt, 2. Leber, 3. beide Nieren, 4. das Gehirn und 5. ein größerer Teil des Blutes und etwas Urin. As wurden gefunden in der

Leber	86	*g*	2·8 *mg*
Nieren	12	„	0·2 „
Gehirn	8·7	„	keine Spur
Magen, Darm s. Inhalt, zusammen	180	„	9·9 *mg*

in einigen Tropfen Urin eine deutliche Spur.

Dauer des Versuches 12 Minuten.

Diese Zahlen wurden bei 1—3 zur Hälfte als Phosphormagnesium-Ammoniumarseniat, bei den anderen 4—5 direkt als Metallspiegel in dem Marsh-Apparat gewogen.

VII. Versuch. Am 13./III. sowie am 17. und 25./III. wurden einem 1350 *g* schweren Kaninchen jedesmal in ca. 50 *ccm* 125 *mg* käuflichen Salvarsans alkalisch in physiologischer Kochsalzlösung injiziert. Das Tier, das die ersten Eingriffe recht gut vertragen hatte, starb kurz nach dritten letzten Injektion, das ist am 12. Tage nach der ersten Injektion; wahrscheinlich durch den Schock des Eingriffes vielleicht infolge der Toxizität der stärker konzentrierten Lösung. Entblutung in der Agone. Gefunden wurden:

in Leber	42	*g*	4·8 *mg*
„ Nieren	11	„	0·4 „
„ Herz samt etwas Blut im Ventrikel	8	„	0·3 „
„ Gehirn	11	„	eine deutliche Spur
„ Knochen	22	„	deutliche Spur
„ Blut	25	„	12·8 *mg*
„ Magen, Darm samt Inhalt ca.	148	„	14·2 „
„ Milz	2·8	„	0·2 „
„ Hoden	3	„	deutliche Spur

Versuchsdauer 12 Tage.

Zum Vergleiche der Lokalisationsgrößen des Mittels 606 bzw. des Salvarsans in den Organen mit den anderer Arsenpräparate anorganischer und organischer Natur wurden noch einige weitere Tierversuche gemacht.



Versuch mit arseniksaurem Kali.
(Tinktura Fowleri.)

VIII. Versuch. Einem 2000 *g* schweren Kaninchen wurde am 15./III. 1911 6·8 *g* Tinktura Fowleri frisch nach den Vorschriften der Pharmakologie bereitet, gleich 0·0265 Arsen in 30 *g* physiologischer Kochsalzlösung in die Ohrvene injiziert. Das Tier starb eine viertel Stunde später unter Erscheinung rasch zunehmender Muskel- und Herzlähmung. Sektionsbefund ergab keine auffallenden Veränderungen der Organe, auch histologisch zeigten weder Leber noch Nieren irgendwelche charakteristischen Veränderungen der Parenchymzellen, auch keinerlei Blutungen. Gefunden wurden:

in der Leber	55 *g*	3·9 *mg*
„ den Nieren	7 „	0·3 „
im Gehirne	7·5 „	deutl. Spur, unwägb.
„ aufgefangenen Blut	35 „	12·5 *mg*
„ Urin	5 „	0·3 „

Versuchsdauer 15 Minuten.

IX. Versuch mit Atoxyl (Paramidophenylarsinosaures Natrium). Einem 2400 *g* schweren Feldhasen wurde am 19./III. eine Menge von 0·2 Atoxyl in 35 *ccm* steriler Kochsalzlösung, Gehalt an Arsen ca. 24% also eine Gesamtmenge von 48 *mg* Arsen intravenös injiziert. Das Tier lebte 8 Tage, die ersten Tage ohne sichtliche Veränderungen, später unter Erscheinungen von Lähmung. Im agonalen Zustand wurde es entblutet. Die Sektion ergab leichte Blutungen in den Nieren, in der Markpyramiden- und Rindensubstanz, Fetteinlagerungen in den Epithelzellen, in Leber und Herzfleisch. Versuchsdauer 8 Tage.

Es fanden sich:

in der Leber	44 *g*	1·2 *mg*
„ den Nieren	6·5 „	schwache aber doch deutliche Spur,
im Herzfleisch deutliche nicht wägbare Spuren,		
„ Blut	ca. 30 „	deutliche nicht wägbare Spur,
„ Magen, Darm samt Inhalt	140 „	0·7 *mg*
„ Knochensubstanz	15 „	deutliche Spur,
„ (etwa 15 *g*) noch in der Blase vorhandenen Urines Spuren von Eiweiß und deutliche Spur von Arsen.		

Versuch IX *a*) und *b*): Es wurden 2 je 400 *g* schweren weißen Ratten je 0·05 Atoxyl in frischer physiologischer Koch-



salzlösung intravenös in die Halsvenen injiziert. Dem ersten Tier außerdem noch 0·05 Atoxyl in 5 *g* physiologischer Kochsalzlösung subkutan.

Das erste Tier erschien sehr bald ziemlich krank und wurde eine halbe Stunde nach den Injektionen mit Chloroform getötet und dabei entblutet.

Es fand sich in Leber, Milz, zusammen 9 *g*, ein deutlicher nicht wägbarer Arsenspiegel; in den Nieren, ca. 2 *g* ein deutlicher, nicht wägbarer Arsenspiegel, endlich im Gehirn ca. 2·5 *g* keine Spur.

Die zweite Ratte lebte 24 Stunden, schien während dieser Zeit etwas krank, wurde mit Chloroform getötet und entblutet.

Es fand sich in Leber, Milz zusammen 10 *g*, ein deutlicher, grauer, nicht wägbarer Arsenspiegel; in den Nieren ca. 1·5 *g*, ein deutlicher aber noch schwächerer Arsenspiegel; die Hirnuntersuchung verunglückte.

X. Versuch mit kakodylsaurem Natron. Es wurden einem Kaninchen von 2600 *g* am 1./VI. eine Menge von 0·26 kakodylsaurem Natron in 40 *g* Wasser gelöst intravenös injiziert. Da das Tier 8 Tage später auffallend munter war, nochmals, also am 28./VI. dieselbe Dosis. Da das Präparat ungefähr 40·7% Arsen enthält, wurden dem Tier im ganzen 211 *mg* As gegeben; 8 Tage später, 14 Tage nach der ersten Injektion, war das Tier noch immer munter, der Gewichtsverlust betrug 40 *g*. Das Tier wurde entblutet. Die Sektion ergab keinerlei auffallende Erscheinungen. Versuchsdauer 14 Tage.

Herzfleisch und Nieren boten histologisch keine sichtbaren Zeichen von Entartung. Untersucht wurden:

Leber ca. 50 *g*, deutliche Spur von Arsen (nicht wägbar).
Nierensubstanz 8 *g*, keine Spur As.
Blut 35 *g*, keine Spur As.
Knochen 18 *g*, keine Spur As.
Magen, Darm samt Inhalt 180 *g*, deutliche aber nicht wägbare Spur As.

Die folgenden 2 weiteren Versuche wurden mit Rücksicht auf die schon früher erwähnten Unstimmlichkeiten mit Bezug auf die Bilanz zwischen Arseneinfuhr und Ausfuhr sowohl bei parenchymatösen als auch nach intravenösen Salvarsaninjektionen unternommen. Wenn man nämlich die Ausscheidungen des Menschen mit den Speicherungswerten bei Tieren zusammennimmt, auch dann, wenn letztere in Form von vollkommenen Stoffwechselversuchen gehalten wurden, so ergab sich doch ein relativ großes Defizit. Herr Hofrat Prof. E. Ludwig hatte deshalb die Liebenswürdigkeit, sich bei den folgenden beiden Untersuchungen selbst zu beteiligen und dieselben zu kontrollieren.



XI. Versuch. Fünf weißen Mäusen mit dem Gesamtgewicht von 95 *g* wurden am 29./V. von einer Lösung von 1 : 300 nativer Salvarsanlösung, die toxische, noch nicht letale Dosis von ca. 1 *ccm* pro Maus subkutan injiziert und die Tiere nun mit etwas Brot im Stoffwechselkäfig aus Glas gehalten. Am 1./VI. wurde denselben nochmals zusammen genau dieselbe Dosis gegeben, so daß den Tieren im ganzen 8·90 *mg* Salvarsan inkorporiert worden war, mit einem Gesamt-Arsengehalt von 3·03 *mg*. 3 Stunden nach der zweiten Injektion gingen die Mäuse ein, etwas früher als erwartet, weil das Präparat durch zweistündiges Stehen an der Luft etwas zersetzt und toxischer geworden war. Im ganzen erhielten die Tiere an Salvarsan mit einem Gehalt von Arsen von 34·2% genau 0·0113, also an As 0·0069. Die Dejekta, Urin, Kot und Nahrungsreste sowie das Abwaschwasser der Glasgefäße, sowie zweitens die Tierleichen separat in fein zerschnittenem Zustande wurden mittelst der Schneider-Ludwigschen Methode auf Arsen untersucht. Die Tiere lebten 3 Tage und 3 Stunden.

Befunde von Hofrat Ludwig:

a) in den Dejekta	0·00128
in den Körperorganen (Gesamtkadavern)	0·00385
zusammen	0·00513

statt der berechneten 0·00691 finden sich nur 0·00513, demnach ca. 26% weniger. Es wurden also nur etwa 74% der berechneten Menge mittelst der Methode gefunden.

XII. Kaninchenversuch. Einem 2 *kg* schweren Kaninchen wurden am 29. Mai von einer Lösung 0·1 Salvarsan : 35·0 Solutio physiologica 30·0 cm^3 auf intravenösem Wege injiziert, entsprechend 0·0857 Salvarsan mit einem As-Gehalt von 0·0295. Das Tier wurde am 6. Tage durch Entblutung getötet. Untersucht wurde Blut, Leber, mehrere Gefäßstücke, Hoden, Knochen, Muskel, 1½ Nieren, Milz, der gesamte Darm samt Inhalt. Dauer des Versuches 5½ Tage.

Gefunden wurden in den

A. Dejekta samt Waschwasser der Gefäße			*mg*	10·90
B. Organen und zwar in:				
a) Darm, Magen samt Inhalt ca.	260·0		„	10·70
b) Leber und Milz	46·0		„	0·30
c) Knochen diverse	60·0		„	0·10
d) Nieren	6·0		„	0·24
e) Hoden	3·0	unwägb. Spuren	„	—
f) Gehirn	12·0	„ „	„	—
g) diversen Gefäßstücken	5·0	„ „	„	—
Es waren wägbar nachweisbar in toto			*mg*	22·24
dagegen berechnet			„	30·13
also eine Differenz von			*mg*	7·89
das ist perzentueller Verlust von			„	26·2%

der zu erwartenden Gesamtmenge der As-Gehalte.



Übersicht der Resultate.

Die Ergebnisse der vorher beschriebenen menschlichen Sekret-Untersuchungen und Tierversuche mögen nun in Kürze nach der Art der Applikation zusammengefaßt werden.

A. Ausscheidung und Speicherung nach parenchymatösen Injektionen.

Subkutane Injektionen am Menschen.

8 Fälle. Injiziert wurden Dosen von 0·5 und 0·7 an eine Stelle, 0·4 an 2 Stellen und 0·4 an eine Stelle, sämtlich in neutraler Suspension. Die größte ausgeschiedene Menge von 2·5 *mg* wurde am 2. Tage im Falle I beobachtet. Im Falle I und II wurden noch am 15., im Falle III und IV am 9. Tage deutliche aber unwägbare Spuren im Harn nachgewiesen.

Hiezu noch folgende 4 Einzeluntersuchungen aus weit späterer Zeit post injectionem.

Bei verschiedenen anderen Patienten, die subkutane Injektionen teils nach Wechselmann, teils in öliger Suspension in Ol. sesami oder Ol. olivarum erhalten hatten, vorgenommen; sie ergaben uns ein sehr verschiedenes Resultat, so in einem Falle 70 Tage nach der Injektion positiv, nicht wägbare Spur. In einem anderen Falle nach 94 Tagen ebenfalls deutlich positiv nicht wägbar. In einem dritten Falle nach 21 Tagen völlig negativ, in einem 4. Falle mit deutlicher, größerer Beule von dem Infiltrat auf dem Rücken, nach 3 Monaten völlig negativ (Harn von 2 Tagen).

Intramuskuläre Injektionen.

9 Fälle, davon 5 in monazider, 2 in trüb alkalischer Suspension nach Blaschko 1 in Emulsion mit Oleum paraffini und eine in Ol. sesami mit Lanolin.

Die größte der Ausscheidungen betrug im Falle VIII, monazid in 3 Teilen injiziert, im Urin allein noch am 4. Tage 6·1 *mg*. Der Fall zeichnet sich auch durch eine auffallend geringe Reaktion an den 3 Injektionsstellen aus. Am 11. Tage waren noch 0·4 *mg*, am 30. Tage noch deutliche Spuren im Harn zu finden. Hingegen zeigte sich, daß in zwei anderen Fällen, wo beidemale 0·6 in monazider Solution, also fast die größte der verwendeten Mengen und stets an 3—4 Stellen injiziert worden war, relativ weit geringere Mengen im Harn nachweisbar waren.



So im ganzen in dem einen Falle am 4. Tage 0·8, am 6. Tage 0·2 *mg*. Bei dem andern Fall am 4. und 5. Tage nur unwägbare Spuren, am 9. Tage 1·7 *mg*, desgleichen bei demselben Fall am 4. und 5. Tage im Stuhl (Hälfte der Tagesmenge) jedesmal nur unwägbare Spuren. Endlich in demselben Fall in dem Schweiße, aus der benützten Leibwäsche vom 4. und 5. Tage extrahiert, überhaupt keine Spur. Da in diesen beiden Fällen mit so geringen Mengen der resorbierten resp. ausgeschiedenen Massen sich überaus heftige Reaktionen und sehr mächtige Infiltrate eingestellt hatten, während in anderen Fällen mit sehr geringer Reaktion viel größere Mengen, bis über 6 *mg* pro die ausgeschieden war, habe ich den Eindruck empfangen, daß die besonders heftige reaktive Entzündung, wie sie speziell mitunter nach alkalischen, seltener nach sauren monaziden Lösungen sich einzustellen pflegten, die Resorption durchaus nicht fördert, sondern eher behindert, eine Tatsache, welche allerdings weiterer Nachprüfungen bedarf.[20])

Jedenfalls ist es mir noch öfters späterhin aufgefallen, daß eine heftige lokale Reaktion an der Injektionsstelle mit relativ langsamer Resorption des Primäraffektes und der derb geschwellten Inguinaldrüsen parallel gingen. Relativ sehr gute Resorptionsverhältnisse zeigten sich auch im Falle XII. Der Patient wurde in der Gesellschaft der Ärzte vorgestellt. Er hatte seine Injektion etappenweise am 3., 6. und 13. Tage, jedesmal 0·2 monazid an eine Stelle, erhalten. Die Ausscheidungen waren relativ hoch und dabei steigend. Noch am 14. Tage der Behandlung fanden sich 2·8 *mg*, am 20. Tage 3·4 *mg* und am 30. Tage noch deutliche wägbare Spuren. Dabei bestand hier eine sehr geringe lokale Reaktion und die exanthematischen Erscheinungen sowie die Sklerose gingen relativ rasch und prompt vollkommen zurück. Diesem Falle gegenüber zeigte Fall XIV, der in toto 0·6 an 2 Stellen in trüb alkalischer Lösung erhalten hatte, ziemlich heftige Schmerzen, am 3. Tage noch 2·7 *mg*, am 10. und 15. Tage noch deutliche aber unwägbare Spuren. Ein anderer, ähnlich behandelter Fall XIII zeigte am 3. und 4. Tage 2·3—2·8 *mg*, am 30. noch eine deutliche Spur, am 60. Tage keine Spur.

Die Auffassung, daß die alkalischen Lösungen oder gar neutralen Suspensionen vom subkutanen oder Zellgewebe oder Muskel besser resorbiert würden, das ist, größere Ausscheidungswerte geben als die monaziden Lösungen, fanden demnach auch chemisch ihre Widerlegung.

[20]) Mittlerweile haben diese Erwägungen an praktischem Interesse dadurch verloren, daß man sich allgemein der intravenösen Infusion als weniger bedenklichen, gut und rasch wirksamen, dabei schmerzlosen Methode der Einverleibung zugewendet hat.

Allerdings war die Zahl meiner Untersuchungen und vielleicht die Genauigkeit des Nachweises mit Hilfe der von mir benützten Methode doch nicht groß genug, um diese Frage endgültig zu entscheiden, d. h. derartige, jedenfalls sehr kleine Differenzen mit aller Schärfe nachzuweisen. Die Breite der Fehlerquelle könnte hier mehr betragen als die Differenz selbst. Auch ist ja nicht zu vergessen, daß die Aufsaugung bei den verschiedenen Menschen doch einigermaßen verschieden stattfindet und zweifellos auch von der Intensität der Reaktion beeinflußt wird, wie schon früher bemerkt wurde.

Daß die Verteilung der Menge, ceteris paribus, auf mehrere Teile einen größeren Ausscheidungswert gibt als die Deponierung auf eine einzige Stelle hin, ist eine Tatsache, welche sich am klinischen Befund durch den Schwund manifester Erscheinungen sehr leicht nachweisen läßt und von mir oft beobachtet wurde; an den hier vorliegenden Ausscheidungswerten läßt sich das zur Evidenz nicht erkennen, was wahrscheinlich zum Teil auf individuelle Schwankungen und vor allem auf die zu geringe Anzahl der Untersuchungen an in jeder Beziehung vergleichbaren Fällen an Menschen zurückzuführen ist.

Leichter wäre dies vielleicht an vergleichenden Tierversuchen zu erweisen gewesen, doch standen mir zu jener Zeit hiezu geeignete Stoffwechselkäfige nicht zur Verfügung; später aber, als die intravenöse Injektion als Hauptmethode deklariert wurde, verlor ja diese Detailfrage wesentlich an Aktualität. Heute ist man ja geneigt, die parenchymatösen Injektionen überhaupt zu meiden oder sich doch auf die Emulsion in Lanolin-Jodipin zu beschränken, welche, in kleinen Dosen resorbiert, tatsächlich vom klinischen Gesichtspunkte wenig Beschwerden, recht gute Wirkung, und Resorptionsverhältnisse darbietet, wie dies auch von Neisser und Schindler angegeben wurde, jedenfalls aber bessere und gleichmäßigere als trüb alkalisch und nicht wesentlich schlechter als die entschieden mehr schmerzhaften monaziden Lösungen.

Jedenfalls scheint aus den Resultaten dieser Reihe hervorzugehen, daß die Resorption aus den subkutanen Injektionsherden — mögen sie mit alkalischer oder neutraler Suspension gemacht worden sein (über sauer gemachte subkutane Injektionen fehlt mir die Erfahrung) — zum größten Teil nur in den ersten Tagen post injectionem stattfindet. Deutlich wägbare Mengen wurden jedoch noch am 9. Tage 1·9 *mg* und 0·3 *mg* gefunden. F. I u. II. Nach dem 10. und 12. Tage scheint die Ausscheidung in der Regel nur mehr sehr kleine, nicht mehr wägbare Mengen zu ergeben.

Im Falle III und IV wurden auch vom 2.—9. Tage die Tagesmengen des Stuhles untersucht und dabei nur relativ recht



geringe Mengen, am meisten im Falle III 1·8 *mg*, am 5. Tage 1·4 *mg*, am 2. und 6. Tage 0·7 *mg* sonst nur unwägbare Spuren gefunden. Im ganzen jedenfalls kaum die Hälfte von dem, was in der gleichen Tagesmenge des Harnes gefunden worden war.

Im Falle V wurde im ganzen 0·7 Hyperideal zur Hälfte subkutan, zur Hälfte, wie auch in allen übrigen Fällen, an 2 Stellen intramuskulär injiziert. Es fanden sich die größten Mengen im Harn des 9. Tages 4·1, am 15. noch 0·6 und am 30. Tage noch deutliche Spuren.

Die As-Werte im Tagesurin nach rein intramuskulären Injektionen erscheinen regelmäßig höher und auch länger anhaltend als nach subkutanen. So fanden sich in Fall V 3·6 *mg* noch am 5. und 4·1 *mg* noch am 9. Tage p. i., in Fall VI 2·8 *mg* noch am 9. Tage, in Fall VII 0·3 *mg* noch am 17. Tage, in Fall VIII sogar 6·1 *mg* am 4. und 0·4 *mg* noch am 11. Tage. Etwas geringere Werte schien dabei die trüb alkalische Lösung gegenüber der monaziden zu geben.

Eine durchschnittlich etwas höhere Resorptionszahl in allen Organen zeigte der Versuch mit intraperitonealer Injektion. Eine längst bekannte und leicht begreifliche Tatsache, daß vom Peritoneum aus, schon wegen der ungleich größeren Resorptionsfläche und besseren Durchfeuchtung derselben u. a. Umstände, die Injekta rascher, gleichmäßiger und vollkommener zur Aufsaugung gelangen. Obwohl das Präparat für das Peritoneum selbst anscheinend nahezu reizlos war, bei der Sektion der Tiere keine Residuen einer Peritonitis, Eiterung, Adhäsionen etc. sich zeigten, weder in diesen noch in anderen hier nicht wiedergegebenen, weil chemisch nicht untersuchten Vorversuchen, so ist dieser Versuch doch zur Analogisierung für die Resorptionsverhältnisse beim Menschen natürlich doch nur in geringem Ausmaße geeignet, also praktisch unwichtig.

Im ganzen blieben aber die von uns gefundenen Werte hinter den meisten von anderen gefundenen etwas zurück.

Es zeigte sich somit, daß wir vorläufig 25—26% des uns von der Fabrik in Höchst angezeigten As-Gehaltes von 34·2% im Tierkörper resp. aus demselben gewonnen, nicht nachweisen konnten. An sich gemäß als recht großes Defizit erscheinend, ist bei diesem Zahlenverhältnis doch nicht zu übersehen, daß es sich hier einerseits um an sich sehr kleine Mengen von Substanzen, andererseits um große Mengen organischer Substanz handelt, welche noch dazu jedesmal mehrfachen, umständlichen Prozeduren unterworfen werden müssen, die selbst bei sorgfältiger Arbeit dennoch mit Verlusten verbunden sind. Auch bei direkter Auflösung der reinen Substanz in konzentrierter HNO_3 und Eintragung des vom Säureüberschuß (durch Abrauchen) befreite, mit Alkaliüberschuß eingedampften Rück-



standes in geschmolzenem Salpeter, ergaben zwei Analysen je im Durchschnitt auch nur 30·1 As statt 34·2 As. Diese Zahl von 30·1 als Grundlage für die perzentuelle Berechnung genommen, würde übrigens das oben berechnete Defizit von zirka $^1/_4$ fast auf $^1/_8$ des erwarteten As-Gehaltes reduzieren.

Da aber je nach der Verschiedenartigkeit der Organe auch an Zahl und Dauer verschiedene Prozeduren vorgenommen wurden, ist es selbstverständlich, daß das Defizit durchaus kein gleichmäßiges sein mußte, vielleicht sogar in den massigen Organen ein etwas höheres sein konnte.

Hierbei ist vorläufig auch ein völlig gleichmäßiger Gehalt des Präparates in allen käuflichen Röhrchen vorausgesetzt, eine Voraussetzung, die allerdings bei der großen Zersetzlichkeit des Präparates wohl zur Zeit der Versuche auch keine absolute sichere war.

Trotz aller hier angeführter Momente, welche einen prinzipiellen methodischen Fehler in unseren Untersuchungsreihen nicht wahrscheinlich machen, sollen die nun geschilderten zahlenmäßigen Ergebnisse vorerst doch nur im Sinne qualitativer Analysen angeführt und, da ja die Fehlerquellen ziemlich gleichmäßige gewesen, auch nur zur Orientierung über die relative Verteilung des Präparates im Organismus verwertet werden, geeignet, uns über das Tempo der Ausscheidung, d. i. also über die Remanenzverhältnisse des letzteren zu orientieren. In diesem Sinne ist es wohl auch ziemlich irrelevant, ob unsere Worte durchschnittlich um $^1/_8$ oder selbst um $^1/_4$ des wahren Wertes zu gering ausfielen.

Zur Beleuchtung der Remanenz- bzw. Ausscheidungsverhältnisse verschiedener Präparate des As-Dioxydiamidobenzols erscheinen uns weiterhin auch folgende, zum Teil von mir, zum Teil von anderer Seite im selben Laboratorium gefundenen Daten nicht ohne Interesse (siehe umstehende Tabelle).

Es stehen also mehreren positiven auch negative Ergebnisse der Harnuntersuchungen aus späterer Zeit gegenüber, die entweder auf das definitive Schwinden infolge völliger Resorption oder auf intermittierende As-Ausscheidung deuten. Das erst injizierte Präparat von 606 scheint sogar subkutan besser resorbierbar gewesen zu sein als die folgenden Präparate intramuskulär injiziert; auch bei den positiven Befunden waren in allen diesen Fällen die As-Mengen unwägbar.

Im Zusammenhang mit den hier besprochenen chemischen Ausscheidungswerten der As nach parenchymatösen, teils subkutanen, teils intramuskulären Injektionen beim Menschen, seien auch die entsprechenden Tiersuche mit eben solchen Injektionen zur Feststellung der Organfixation und Verteilung des Präpartes im Körper besprochen. Es wurden diesbezüglich 5 Versuche





Verschiedene Urinbefunde gesammelt nach parenchymatösen Injektionen.

Nr.	Name	Alter	Datum der Injektion	Dosis	Präparat	Ort der Injektion	Tag der Untersuchung des Harns	Remanenz-Intervall	Untersucher	Ergebnis
1.	A. K.	48 J.	7./VII. 10	0·35	606	subkutan	28./XI. 10	ca. 4 Monat.	Labor. E. Ludwig	negativ
2.	E. St.	29 J.	15./XI. 10	0·5	Id.	„	2./VI. 11	„ 6 „	„	schwach positiv
3.	S. R.	36 J.	XII. 10 Mitte	0·60·6	Hyp.	monazid intramusk. in Aqua	4./IV. 11	„ 5 „	Eigene Untersuch.	negativ
4.	S. N.	32 J.	10./I. 11	0·6	„	„	11./IV. 11	„ 4 „	„	„
5.	M. A.	28 J.	20./III. 11	0·6	Salvars.	„	18./X. 11	„ 6 „	„	schwach positiv
6.	K. L.	29 J.	I. u. V. 11	0·6 0·4	„	„	16./XI. 11	„ 7 „	Labor. E. Ludwig	„
7.	I. P.	26 J.	25./V. 11	0·6	„	saure Emulsion in Öl	16./XI. 11	„ 7 „	„	„

durchgeführt. Die zur Injektion verwendeten Mengen von 606 waren selbstverständlich in allen Fällen wesentlich größer, nach Körpergewicht berechnet, bis zum 20fachen höher als bei den therapeutischen Applikationen am Menschen. Sie schwankten von 0·1—0·6 auf 1—2 Injektionen an mindestens 2 bis auch 6 Stellen verteilt und wurden entweder alle gleichzeitig oder in kurzen Intervallen gemacht. Es wurden teils monazide, teils trübalkalische Lösungen, oder auch nativ saure Emulsionspräparate injiziert und zwar jedesmal hauptsächlich intramuskulär, hier aber auch subkutan, da bei kleinen Tieren von 2—3 *kg* Trennung bzw. exakte Lokalisation in das eine oder andere Gewebe wohl kaum durchführbar ist.

In der Leber wurden gefunden: 0·4, 0·8, 0·5 und 0·21 *mg*.

In beiden Nieren: 0·15, 0·30, 0·18, 0·20, 1·25 *mg*.

Im Herzfleisch samt etwas eingeschlossenem Blute zweimal deutliche Spuren, die übrigen 3 Fälle wurden nicht untersucht.

Im Gehirn: In den Fällen I, II und V keine Spur, in den Fällen III und IV sehr geringe wenn auch noch deutliche Spuren.

In der Skelettmuskulatur: In den Fällen II und III deutliche Spuren.

Im Blut: In den Fällen I und III nicht untersucht, in den Fällen II und IV keine Spur, im Falle V merkbare Spur.

In Knochen: Fall IV deutliche Spur, sonst nicht untersucht.

Im vorhandenen Blasenharn in Fall I deutliche Spur, sonst nicht untersucht.

Es hatten sich demnach in allen diesen 5 Versuchen in der Leber und der Niere wägbare Mengen, sonst nur unwägbare, aber doch deutliche Spuren gefunden. Nur im Gehirn war meist keine, ausnahmsweise nur eine eben merkbare Spur nachzuweisen, dem Blutgehalt entsprechend.

Die bedeutendsten Mengen fanden sich im Falle V bei einem durch 4 Wochen am Leben erhaltenen Tiere, das zweimal mit nativer Emulsion an 3 Tagen etappenweise injiziert worden war. Man kann aus diesen Versuchen wenigstens das eine sicher entnehmen, daß es mit Hilfe subkutaner oder intramuskulärer Injektion möglich ist, deutlich wägbare Mengen von 606 im Körper des Kaninchens zur Speicherung zu bringen, allerdings mit relativ sehr hohen Dosen, welche das 6 bis 10fache dessen betrugen, was beim Menschen in derselben Zeit in der Regel injiziert wurde. beispielsweise am 5. Versuch, wo 0·8 *g* auf ein nicht ganz 3 *kg* (2850 *g*) schweres Tier auf 6 Stellen verteilt in Anwendung gebracht wurde. Allerdings sind aber auch in diesem Falle die zur Aufsaugung gebrachten alsoluten Mengen in den betreffenden Organen keine erheblichen, sie würden aber gewiß erheblicher erscheinen, wenn man, was hier unterlassen wurde, um nicht Fehlerquellen



in die Berechnung zu bringen, das relativ geringe Gewicht der Organe auf die Schwere der entsprechenden menschlichen Organe umgerechnet hätte; so hätte man z. B. für die beiden Nieren des Menschen ceteris paribus zusammen mindestens doch die 40fache Menge, d. i. 4 *mg* berechnet, eine Menge, welche nach den Untersuchungen Bornsteins l. c. in dem Organe auch leicht möglich wäre. Es kann deshalb von einer nahezu völligen Ausscheidung des Präparates Salvarsan aus dem Organismus durch den Urin während der Dauer der Kur auch abgesehen von der Remanenz derselben am Orte der Injektion gewiß nicht die Rede sein. Vielmehr wird es im Wege des Kreislaufes von letzteren vornehmlich in die Leber und die Drüsen des gesamten Darmkanals und von diesen zum Teil wieder zurück in die Leber, also teils durch die Niere, teils auch wieder durch den Darmkanal zur Abscheidung gebracht. Allerdings sind in allen bisher genannten Versuchen, wie die Organuntersuchung schon makroskopisch und zum Teil beim 3. Versuch auch mikroskopisch zeigten jedesmal nur gesunde normale Organverhältnisse bis zum Ende des Versuches beobachtet worden, eine Tatsache, welche einerseits auf fehlende oder doch nur sehr geringe Organotropie beim Tiere, Kaninchen, Ratte, bezüglich aller hier genannten Organe, insbesondere auch bezüglich der Nieren zeigt, anderseits es aber doch noch im Unklaren läßt. wie sich die Speicherungsverhältnisse bei Erkrankungen solcher Organe z. B. der Niere oder Leber selbst verhalten würden, oder bei wiederholter Behandlung nach längeren Pausen. Den Versuch, aus den hier zusammengestellten Daten, mit oder ohne Einbeziehung bezüglicher von anderen Autoren (vergl. später) gewonnener Zahlen, eine Art Bilanz des Umlaufes in gewissen Zeitabschnitten nach den Injektionen zu abstrahieren, hätte bei diesen parenchymatösen Arten der Einverleibung keinen Zweck, da ja abgesehen von den sonstigen Fehlerquellen immer noch ein großer Teil des Präparates in loco injectionis, auf lange Zeit hinaus, gebunden, ins Gewebe adsorbiert verbleibt und somit nicht in Zirkulation und Resorption gelangt, demzufolge aber auch nicht in Rechnung gezogen werden kann.

B. Ausscheidung und Speicherung nach intravenösen Injektionen bei Menschen und Tieren.

Weit besser geeignet zur Verfolgung der Resorptionsverhältnisse als die parenchymatösen Injektionen sind die intravenösen. Ist doch das in der örtlichen Nekrose adsorbierte individuell und je nach der Präparation schwankende stets aber



doch relativ sehr große Quantum des so überaus lang remanenten Injektums hier völlig ausgeschaltet und somit die Berechnung der Umsatzverhältnisse einfacher und so auch ziemlich aufklärend für die Resorption des Präparates im Organismus.

Hiefür kommen aus den obigen Zahlen 5 Reihen laufender Harne von früher unbehandelten Kranken und 3 Tierversuche (Nr. VI, VII, XI) in Betracht. Einige Untersuchungsreihen bei Patienten, bei denen der Verlauf der Resorption durch sehr intensives Erbrechen oder Diarrhoen von dem gewöhnlichen klinischen Verlaufe abwich, wurden deshalb unterbrochen oder hier nicht mit einbezogen. Die Menge des injizierten Präparates betrug in den ersten 4 Fällen 400 *mg*, in den letzten nur 300 *mg* Salvarsan pro Infusion, dasselbe wurde stets in Kochsalzlösung und in alkalischer Form 6% injiziert. Bei 2 der betreffenden Patienten wurde zusammen an 3 Tagen die Stuhlmenge untersucht.

Relativ weitaus größere Mengen erhielten natürlich die Tiere, welche durchschnittlich nur 2—3 *kg* schwer, im ersten dieser Versuche 200 *mg*, im zweiten in 3 Etappen à 125 *mg*, zusammen als 375 *mg* und im dritten Versuch 300 *mg* des Präparates Salvarsan [in alkalischer Lösung] erhalten hatten. Da aber diese Tiere, ausgenommen das erste, bis zur Tötung vollständig wohl blieben, besteht eigentlich kein Grund bei diesen, auch trotz der relativ so hohen Dosis, prinzipielle Änderungen in der Art des Resorptionsverlaufes anzunehmen, außer daß ein solcher zwischen Mensch und Tier überhaupt bestehen würde, was aber vorläufig gar nicht in Frage kommt.

Wie nun die oben angegebenen Zahlenverhältnisse in den Dejekta, Urin und Stuhl ersehen lassen, war die wägbare Ausscheidung durch den Urin im ersten Fall in den ersten 3 Tagen nahezu vollendet, am 4. Tage nur mehr deutliche Spuren nachweisbar, allerdings waren ebensolche kaum wägbare Spuren noch am 9. Tage und gewiß auch noch weit längere Zeit später vorhanden.

In dem zweiten dieser Fälle wurde in der ersten Hälfte der Tagesmenge des ersten Tages 2·3 *mg*, in der zweiten Hälfte 3·8 *mg*, am 2. Tage noch 3·1 *mg*, am 4. Tage noch 2 *mg*, am 5. Tage 0·2 *mg* und erst am 6. Tage nur mehr unwägbare aber noch immer deutliche Spuren gefunden. Im Kot des 2. Tages war eine, etwa mit der des Urin gleiche Menge von 3·5, am 5. Tage im Kot ebenfalls noch eine deutliche aber nicht wägbare Spur nachweisbar. Wenngleich die umständliche und wegen Schwierigkeiten bei der Sammlung des Materials nicht immer verläßliche Kotuntersuchung von mir nicht regelmäßig fortgesetzt wurde, stehen doch die wenigen gemachten mit der von früher wiederholt bekannten und betonten Tatsache im



Einklang, daß in der Tagesmenge von Kot und Urin ziemlich gleiche Mengen von As enthalten seien, im Kot bald etwas weniger, bald wieder mehr als im Urin.

Im 3. Falle, bei dem von vornherein der Urin nur vom 4. Tage untersucht wurde, zeigte sich noch in der Tagesmenge des 4. Tages ca. 1 *mg*, am 12. und 13. Tage noch eine deutliche Spur; auch am 15. Tage war eine noch merkbare Spur As im Harn.

Bei diesem Patienten hatte sich am 2. Tage einmal leichtes Erbrechen eingestellt. Ein Teil der mir davon überbrachten Masse wies deutlichen As-Gehalt auf.

Im 4. Fall wurde die Gesamtmenge des ersten Tages von Herrn Hofrat Ludwig selbst untersucht und mit 8·2 *mg* bestimmt, welche am 2. Tage auf 2·7 *mg*, am 3. Tage auf 0·3 *mg*, am 4. Tage auf 0·8 abfiel, am 5. Tage nur mehr einen deutlichen aber unwägbaren Spiegel aufwies, der am 6. Tage noch eben sichtbar war; auch am 7. Tage erwies sich der Harn noch als in geringen Spuren As-hältig.

Nehmen wir an, daß bei diesen 5 Fällen resp. 5 Reihen von Harnen nach diesen, so wie überhaupt bei normal verlaufenden intravenösen Injektionen, eine beiläufig ebenso große Menge As im Kot zur Ausscheidung gelangt wäre wie im Harn, so war in den ersten 4—5 Tagen im ersten Fall ca. 16 *mg* (in Stuhl und Urin zusammen) von ca. 102 *mg* des in toto eingeführten As, das wären nur etwas unter 16% nachweisbar zur Ausscheidung gelangt.

Im 2. Falle ca. 25 *mg* von 136 *mg*, d. i. ca. 19%. Im 4. Falle ca. 14 *mg* von 102 *mg*, d. i. etwas weniger als 14%.

Wahrscheinlich ist aber die durch den Stuhl nach intravenöser Injektion zur Ausscheidung gelangende Menge meistens doch wesentlich größer als die mit dem Harn.

Fanden doch Fränkel-Heiden und Navassart bis zu 10·3 *mg* As im Tageskot und betonten, daß nach intravenöser Injektion durchschnittlich wesentlich mehr im Kot zur Ausscheidung gelangen als im Harn. Daher kommt diesen perzentuellen Berechnungen, wofern nicht ein vollständiger Stoffwechselversuch vorliegt, natürlich nur ein orientierender Wert zu.

Vergleicht man mit diesen Ausscheidungsverhältnissen, die von Atoxyl wie sie Croner und Seligmann, Franz Blumenthal, Igersheimer, ich selbst und auch andere Autoren gefunden haben, so besteht kein Zweifel darüber, daß das Atoxyl viel rascher und vollkommener ausgeschieden wird, wenigstens nach einmaliger Injektion als das Salvarsan, ja nach Igersheimer selbst bis zu 96% in den ersten 9 Stunden.

Vergleichen wir nun damit die Speicherungsgrößen in verschiedenen Organen in den Kaninchenversuchen VI und VII, so ergab sich folgendes. Im VI. Versuch, bei welchem das Tier



nach Infusion von 200 *mg* mit einem As-Gehalt von 68·4 *mg* nur 12 Minuten gelebt hatte, war in Leber und Niere zusammen nur 3 *mg*, in Magen und Darm samt Inhalt zusammen 9·1 *mg*, im Blut (36 *g*), etwa $^2/_3$ des Gesamtblutes betragend 28·8 *mg* As nachweisbar. Also sind 52·48% der injizierten As-Menge in den untersuchten Organteilen einschließlich dem aufgefangenen Blute nachgewiesen worden. Auffallend war hier, daß schon so kurze Zeit nach dem Tode beinahe 10 *mg* As im Magendarm samt Inhalt bzw. in den Gefäßen oder Drüsen des Magen-Darmtraktes sich befunden hatten, anderseits in der Leber und der Niere nach relativ wenig fixiert war und in $^2/_3$ des Blutes selbst noch beiläufig $^1/_3$ der injizierten As-Menge nachweisbar war. Durch diese Tatsache ist übrigens die Auffassung Kochmanns,[21]) daß alle, auch organischen, As-Verbindungen schon in wenigen Minuten nach der Infusion gänzlich aus dem Blute schwinden, für das Salvarsan jedenfalls nicht bestätigt worden und weiterhin folgt, daß es noch zahlreicher weiterer Versuche bedarf, um die zeitlichen Verhältnisse des Schwindens dieses organischen Arsenpräparates aus dem Blute systematisch festzulegen. Diese Arbeit könnte aber wohl nur mit einer mehr expeditiven chemischen Methode durchgeführt werden.

Im Versuche VII, in welchem das Tier innerhalb 12 Tagen 3 Injektionen zu je 125 *mg*, zusammen 375 *mg* Salvarsan mit dem As-Gehalt von 128·2 *mg* erhalten hatte und erst fast unmittelbar nach der 3. Injektion zu grunde ging, konnten gewichtsmäßig in Leber, Nieren, Herz, Magen, Darm, Milz und in 25 *g*, etwa dem Dritteil des Blutes, zusammen 35·7 *mg* As d. i. 27·9% wägbar nachgewiesen werden.

Hiezu kommen natürlich die in den übrigen hier nicht untersuchten Organen verteilten und nicht bestimmten As-Mengen, die hier deshalb nicht gut einzuschätzen sind, da ja älteres und auch frisch fixiertes As in Betracht kommt.

Die Resultate dieses Versuches scheinen auf den ersten Blick mit den früheren in Widerspruch zu stehen, in welchen bei nur 200 *g* injiziertem Präparat mit 68·4 As-Gehalt 35·9 d. i. 52·48% As nachgewiesen werden konnten. Doch löst sich dieser Widerspruch zum großen Teile dadurch, daß die As-Menge der ersten 2 Injektionen, welche ja $^2/_3$ des hier in diesem Falle injizierten As überhaupt beträgt, am 7. Tage des Versuches den Körper zum allergrößten Teil wieder verlassen hatte und so nur ein sehr kleiner Teil davon in den Organen fixiert blieb. Wenn wir aber in diesem Versuche die in den Organen ge-

[21]) Einiges über Entgiftungstherapie. Intern. klin. Rundschau. 1905. Nr. 51.



fundenen Mengen von 35·7 *mg* As nur auf die letzt injizierte Dosis von 125 *mg* Salvarsan mit dem As-Gehalt von 42·74 allein beziehen wollten, dann würde im Gegenteil noch ungefähr $^6/_7$ des zuletzt injizierten As im Körper vorhanden sein, während im vorigen nur etwas über die Hälfte nachgewiesen worden war. Die Differenz zwischen $^1/_2$ und $^6/_7$ der injizierten Dosis läßt sich jedoch zum Teile gewiß ungezwungen auf das von früher retinierte und fixierte As zurückführen, z. T. auf verschiedene Zeit des Todes p. J. und individuelle Differenzen.

Aus den bisherigen Versuchen eine Bilanz über den jeweiligen Verbleib des Präparates zu ziehen, war demnach nicht gestattet, schon deshalb nicht, weil ja auch in den nicht untersuchten Harnen des Tieres in dem ca. $^1/_3$ betragenden Restblut (Versuch VI) innerhalb des Herzfleisches und der Gefäßwände sowie in den übrigen Organen, Muskulatur, Drüsen und Knochen immerhin eine gewisse Anzahl von Perzenten des As nachweisbar gewesen sein mochte, wenn ich den Versuch dahin ausgedehnt hätte. Der Harn in Versuch VI (ca. 20 *g*) war bei der Sektion in die Bauchhöhle ausgelaufen.

Aus den früher schon erwähnten Gründen sollen also die Zahlen aus den bisherigen Versuchen, auch die der letzten 2 mit eingeschlossen, immer noch als vorläufige Feststellungen betrachtet werden, welche erst nach definitiver Klarstellung der chemischen Untersuchungsmethode einer vollkommen richtigen Beurteilung werden unterzogen werden können. Jedenfalls geben die bisher angeführten Zahlen aber einen genügenden Hinweis, um uns ein beiläufiges Bild über die relative Verteilung in den Organen und über das Tempo der Ausscheidung der Verbindung aus dem Körper durch Harn und Dejekta zu geben. Vor allem wird auch durch die Versuche klar, daß es nicht allein Leber, Niere und Milz, sondern Bestandteile des Darmtrakts, w a h r s c h e i n l i c h d i e G e f ä ß e u n d D r ü s e n d e s s e l b e n sind, in welchen schon sehr kurz post injectionem ja schon wenige Minuten nach der intravenösen Injektion ein großer Teil des organischen Arsenpräparates zu finden ist, aber auch späterhin dort verbleibt, um von dort offenbar allmählich teils mit den Darmsekreten und den Dejekta zur Abscheidung, teils durch den Pfortaderkreislauf zurück in die Bauchdrüsen, Leber, Milz, in das Herz und durch den großen Kreislauf in die Nieren gelangen, dort auch fixiert wird, zum Teil aber immer wieder in das Gesamtblut und in den Kreislauf bzw. in die Organzellen zurückgelangt. Wichtig war ferner, daß in dem Blute selbst kurz nach derInjektion bis selbst nach12Minuten noch beträchtliche Mengen des Salvarsan nachweisbar geblieben waren. Um aber die allfälligen verschiedenartigen Verlustquellen durch die von unserer benützten Methode selbst näher kennen zu lernen,



mußten weitere Versuche gemacht werden, von denen die ersten zwei noch nach Abhaltung meines Vortrages im Sommer 1911 beendigt, hier wiedergegeben werden; über andere wird noch bei späteren Gelegenheiten zugleich mit den Ergebnissen des Versuches eines histochemischen Nachweises von As-Präparaten berichtet werden.

Als ein weiterer ergänzender Beitrag für die relativ lange Remanenz bzw. für die sehr prolongierte Ausscheidungsdauer des auf verschiedenem sowohl subkutanem, intramuskulärem als auch intravenösem Wege in den Körper gelangten Arsenbenzol, diene weiterhin noch die folgende Zusammenstellung von Daten aus der Arbeit Viktor Muchas,[22]) welche der Klinik Finger entstammen. Die betreffenden chemischen Untersuchungen wurden sämtlich auch nach den von mir angewendeten Methoden vom Assistenten des Institutes Hrn. Dr. H. Jansch ausgeführt. Da es sich hier fast ausschließlich nur um sehr geringe Mengen von As handelt, sind die betreffenden As-Bestimmungen nur qualitativer Art gewesen (siehe umstehende Tabelle).

Auch aus dieser Zusammenstellung ergibt sich die ungleich längere Remanenz des As nach subkutanen und intramuskulären Injektionen gegenüber der nach intravenösen, insoferne nach ersterer bis zu 6 und 9 Monaten, nach letzteren, selbst bei nur einmaliger Infusion, meist noch nach 4--6 Wochen, auch nach $2^1/_2$ Monaten Spuren von As vorhanden waren; allerdings in anderen Fällen früher, schon nach 4 Wochen, nach einer intravenösen Injektion kein As nachweisbar war. Meistens handelt es sich in diesen Fällen um mehrere, meist zwei kurz aufeinanderfolgende Infusionen. Aus der Reihe dieser 17 Ergebnisse von verschiedenen Fällen läßt sich allerdings ein unbedingter allgemeiner Schluß auf die Resorbierbarkeit des Präparates aus den Geweben bzw. auf die Remanenz desselben in den Organen nicht ziehen, da es sich meist um herabgekommene, in gewissen Organen erkrankte Individuen handelt, die teils noch an luetischen Erscheinungen in Form von Neurorezidiven, teils an Erscheinungen deutlicher As-Vergiftungen erkrankt waren und die eben gerade vielleicht individuell schlechtere Resorptionsverhältnisse für das Präparat geboten hatten. Ganz besonders gilt das für den ziemlich viel mit Hg vorbehandelten Fall, in welchem nach einer intravenösen Injektion von Salvarsan sofort Albuminurie und im weiteren Verlauf eine Nephritis sich einstellte, so daß noch 9 Monate nachher sowohl As als Albumen ausgeschieden wurde. Daß dies in einem Fall auftreten konnte, dessen Ausscheidungsorgane (Niere) durch Hg stark belastet

[22]) Die Salvarsanbehandlung der Syph. Wiener klinische Wochenschrift 1911. Nr. 27 u. 28.



Fall Nr.	Alter	Geschlecht	Datum der Injektion	Injiziert wurde	Auf welchem Wege?	Seit der letzten Inj. verflossen	As gefunden im Harn	Bemerkungen
I.	26 J.	m.	22./X. 1910	0·6 Salv.	intramusk.	4 Wochen	—	Salvarsan in Paraffin liquid.
			16./XII.	0·5	intravenös			
II.	32 J.	m.	4./XII. 1910	0·4	intravenös	35 Tage	—	—
			22./XII.	0·3				
III.	28 J.	m.	24./I. 1911	0·4	intravenös	71 Tage	Spuren v. As	—
			8./II.	0·4				
IV.	22 J.	m.	8./II. 1911	0·4	intravenös	1 Monat	—	—
			20./II.	0·4				
V.	27 J.	m.	23./I. 1911	0·4	intravenös	2 Monate	Minimale Spuren	—
			4./II.	0·4				
VI.	38 J.	m.	7./IX 1910	0·5	intramusk.	5 Monate	Spuren v. As	früher mit Hg behandelt
			15./V. 1911	0·4	intravenös			
VII.	28 J.	w.	24./I. 1911	0·4	intravenös	41 Tage	Minimale Spuren	—
			8./II.	0·4				
VIII.	26 J.	m.	23./I. 1911	0·4	intravenös	2 Monate	Deutl. Sp.	im 24stündigen Harn
			3./II.	0·4				
IX.	?	m.	28./I. 1911	0·4	intravenös	9 Wochen	Deutl Sp.	—
			10./II	0·4				
X.	37 J.	m	29./XII. 1910	0·4	intravenös	10 Wochen	—	—
			10./I. 1911	0·4				
XI.	24 J.	m.	20./II. 1911	0·4	intravenös	$2^1/_2$ Monate	Spuren	—
			4./III.	0·4				
XII.	34 J.	m.	17./I. 1911	0·6	intramusk.	6 Wochen	Spuren	monazid
XIII.	44 J.	m.	22./XII. 1910	0·5	intravenös	2 Monate	—	—
			12./I. 1911	0·4				
XIV.	34 J.	m.	4./X. 1910	0·5	intravenös	4 Wochen	Deutl. Spur	Salvarsan in saurer Lösung
			21./III. 1911	0·4				
XV.	31 J.	m.	18./IX. 1910	0·4	intramusk.	9 Monate	Deutl. Spur	—
XVI.	24 J.	w.	18./IX. 1910	0·4	intramusk.	6 Monate	Deutl. Spur	Deutl. Sp. i. liquor cerebrospinalis
XVII.	29 J.	w.	5./VII. 1911	0·3	intramusk.			Nach 9 Monaten 7 pro Mille Albumen. Früher viel mit Hg behandelt.

waren und wahrscheinlich auch noch Hg-Metall enthielten, läßt jedenfalls darauf schließen, daß kombinierte intensive und fortgesetzte Kuren mit Hg-Präparaten und Salvarsan gerade für die Niere besondere, jedenfalls größere Gefahren der Schädigung mit sich bringen als die Behandlung mit einem der beiden Präparate allein. Daß übrigens Salvarsan allein ohne Kombination mit Hg-Präparaten ausnahmsweise auch auf die Niere schädigend einwirken könne, das zeigen die Beobachtungen von Fischer und Buschke, Spiethoff u. a., bei denen ziemlich starke Nierenerscheinungen post injectionem zutage getreten waren.

Seit der Einführung der intravenösen Infusionsmethode des Salvarsans als reguläre Behandlungsart, haben sich, wie zu erwarten, die Beobachtungen von vorübergehender, sowie auch längere Zeit dauernder Albuminurie mit oder ohne Nachweis von Schädigung der Nierenelemente vermehrt. So haben Treupel-Levi (Münchn. med. Woch. 1911, Nr. 6), Sellei (ebds. Nr. 7), Martius (ebds. Nr. 15, referiert durch Weiller) Fälle vorübergehender Albuminurie ohne nachweisbare Schädigung der Nierenepithelien nach 1—2maliger Infusion veröffentlicht. Schwerere Albuminurie mit vorübergehender desquamativer Reizung der Nierenepithelien beobachteten Mohr (Med. Klinik 1911, Nr. 16). Treupel (referiert von Weiller l. c.). Gèronne (Med. Klinik 1911, Nr. 40), Weiller l. c., endlich Fritz Berger (Münchn. med. Woch. 1912, Nr. 15). Über Schädigungen ernster und bleibender Natur, desquamative Nephritis berichteten bis jetzt Weiller l. c., Mohr l. c. und Fritz Berger l. c. in je 1 Falle. Es handelte sich in den letztangeführten allen 3 Fällen um plötzlich unmittelbar nach der 1. oder 2. Infusion bei anscheinend gesunden Männern mittleren Alters eintretende renale Symptome, für welche weder exorbitante Dosen des Präparates, noch andere greifbare Momente ursächlich angeführt werden können.

Solcherlei Beobachtungen würden sich in allen Abstufungen fraglos vielmehr gehäuft haben, wenn die seinerzeit von E. Lang, mir und Welander für jede merkurielle Behandlung postulierte regelmäßige, mindestens allwöchentliche, exakte Urinuntersuchung auch für die Salvarsanbehandlung eingeführt werden würde. Eigentlich ist sie für jeden klinisch beobachtenden Arzt selbstverständlich schon deshalb, da ja die derzeitige kombinierte Hg-As-Therapie die Zirkulations- und Ausscheidungsorgane in einer außergewöhnlichen Intensität und Dauer anstrengt und belastet. So hat Fritz Berger nur Recht, wenn er auf diesen Punkt besonders zu achten, neuerdings Anregung gibt. Hingegen kann ich ihm durchaus nicht beipflichten, wenn er aus seinen beiden eigenen und den wenigen oben zitierten und gesammelten Beobachtungen den Schluß zieht, daß dem Salvarsan als solchem eine besondere nierenreizende Nebenwirkung zugeschrieben werden müsse, dasselbe also als ein, für die Niere organotropes Präparat bezeichnet werden könne. Vergleichende Beobachtungen (laufende Urinuntersuchungen) an anscheinend vorher gesunden Menschen, beispielsweise in Militärlazaretten zwischen Reihen von lediglich mit Salvarsan und Reihen lediglich mit hochprozentigen Sublimatlösungen oder Kalomelemulsionen, endlich drittens mit Reihen von mit Kalomel-Salvarsan kombiniert behandelten werden ohne Zweifel die von mir an kleinerem Krankenkassenmaterial erhobene Tatsache erhärten, daß zwischen der organotropen Eigenschaft schwer löslicher anorganischer Hg-Präparate, aber auch schon des leichter diffusiblen Hg-Sublimat und dem Sal-

varsan eine ausgesprochene Differenz u. zw. zugunsten des letzteren besteht.

Freilich ob diese Differenz sich auch finden würde beim Vergleiche einerseits organischer As-Präparate und andererseits organischer Hg-Präparate, etwa nach dem Typus, wie ihn Ferdinand Blumenthal in den letzten Jahren (Biochemische Zeitschrift, Bd. 32/I) mehrfach auch zur Therapie empfohlen hat, bleibt weiteren klinischen Untersuchungen vorbehalten. Erst durch solche Paralleluntersuchungen wird festgelegt werden, welchen Anteil die Einfügung des As- bzw. Hg-Restes in ein organisches Molekül, etwa in einen bestimmten analogen organischen Komplex mit Benzolkern an der Milderung, Herabsetzung der ursprünglich für das As- und das Hg-Molekül bestehende Zellavidität der Nierenepithelien besitzt und welche Aviditätsdifferenzen für die Nierenepithelien auch hier, bei gleicher Dosis und gleichem Tempo der Behandlung, zwischen dem As- und Hg-Molekül obwalten.

Auch A. Neisser hat diesen von mir schon vor mehr als Jahresfrist[23]) betonten Verhältnissen bezüglich der Toleranz der Nierenepithelien gegenüber dem Salvarsan seither[24]) Rechnung getragen.

Um sichere Konklusionen für die Remanenzverhältnisse in so weiten Zeitperioden zu ziehen, wird selbstverständlich auch Harn nicht Erkrankter ceteris paribus behandelter Personen mit derselben Methode auf residuales As im Harn zu untersuchen sein. eine Aufgabe, deren wir uns wegen Mangel an geeignetem Material vorläufig nicht unterziehen konnten.

In diesem Sinne verwenden wir die Zahlen vorläufig auch nur zu nachfolgenden Konklusionen:

1. Durch die subkutane Injektion mit Salvarsan, bei welcher immer dasselbe Quantum injiziert wurde, ob als ölige Emulsion ob als alkalische, neutrale Suspension oder monazide Solution, gelingt es wohl wechselnde aber immer nur recht kleine Mengen von As. allmählich und in langen Zeiträumen zur Resorption bzw. zur Ausscheidung zu bringen. Wenn aus einer einzelnen Untersuchung ein Schluß erlaubt, so waren in dieser Reihe die geringsten Zahlen nach neutraler Suspension und subkutaner Deponierung erhalten worden.

Etwas größere Zahlen wurden nach Verwendung von öligen Emulsionen oder monaziden Lösungen auch bei intramuskulärer Injektion insbesondere mit multipler Injektion (Zerteilung der Dosis auf mehrere Injektionsstellen) der Präparate gewonnen. Diese Zahlen sind aber durchaus und in jedem Falle immer noch wesentlich kleiner als die von Hoppe und

[23]) Referat über meinen Vortrag vom 19. Mai 1911 in der k. k. Ges. der Ärzte in Wien. Münch. med. Woch. 1912/25.

[24]) Über moderne Syphilistherapie etc. Samml. zwangloser Abh., her. von Prof. Jadassohn. S. 20. 1911. Bei Wartold, Halle.

Fischer l. c. angegebenen, wenigstens was die Ausscheidungen im Urin anbelangt.

2. Eine erhebliche Differenz der Ausscheidungen nach intramuskulärer Deposition zwischen den einzelnen Präparationen, ob neutrale, trüb alkalische Suspension oder monazide Lösung oder Emulsionen in fetten Ölen war jedoch auch nicht erhebbar, wahrscheinlich deshalb nicht, weil die bisherige Methode der chemischen Untersuchungen zu derartigen feinen Unterschieden, wo es sich nur um wenige Milligramm, oft nur um Bruchteile eines Milligramms handelt, zu stumpf ist, vielleicht aber auch weil die individuelle Resorptionskraft größere Schwankungen in sich birgt, als die Differenzen zwischen den einzelnen Präparationen mit irgend einer Methode betragen würden.[25])

3. Wie die früher angegebenen Tabellen zeigen, gaben die monaziden Lösungen, sowie auch die nativ saueren Emulsionen in Ölen in dosi refracta 0·2 pro dosi etappenweise injiziert, auch bei parenchymatöser Injektion, eine allmähliche aufsteigende Kurve der Ausscheidungswerte, während bei allen einmaligen Injektionen größerer Dosen (0·5—0·7 *g*) die Ausscheidungen in den ersten 3—5 Tagen wohl im Wachsen, von da ab schon langsam abfallend nach 5—9 Tagen bis zu unwägbaren Spuren herabsinken, aber in diesen kleinen Mengen allerdings noch durch viele Wochen und Monate ausgeschieden wird. Einzelne negative Untersuchungsergebnisse, denen später wieder positive beim selben Individuum ohne neue Injektion folgen, zeigen, daß die Ausscheidungen auch nicht vollständig gleichmäßige, sondern namentlich im späteren Verlaufe diskontinuierliche sind.

4. Bei der intravenösen Injektion findet die Hauptmenge der Ausscheidung durch den Harn und Kot schon am ersten Tage statt, fällt in den folgenden 3—4 Tagen rasch ab und erreicht in der Regel am 5. auch 6. oder 7. Tage im Urin die Grenzen der Wägbarkeit. Meine eigenen sowie die übrigen bisherig gemachten Untersuchungen geben gerade hier ziemlich gleichmäßig dieselben Resultate mit Ausnahme vielleicht der von Abelin gemachten, bei welchen, wie aus dessen Mitteilungen l. c. hervorgeht, fast die gesamte Menge des Salvarsanmoleküles unverändert, bereits in den allerersten Stunden, den Körper verlassen soll. Diese Angaben stehen jedoch mit meinen eigenen sowie den meisten übrigen Ergebnissen im Widerspruch. Abelins Untersuchungsmethode (vgl. später) berück-

[25]) Für diese Versuche sind Tiere noch weniger geeignet als Menschen, da die genaue Sammlung der Exkremente mit Schwierigkeit verbunden und die genaue Lokalisation in subkutanes Gewebe oder Muskel auf Schwierigkeiten stößt.

sichtigt allerdings nur das organische Salvarsanmolekül nicht dessen eventuelle organische und anorganische Zerfallsprodukte.

5. Die Möglichkeit, daß das Salvarsan bei intravenöser Injektion zu großem Teile unzersetzt den Körper verläßt (Abelin), muß zugestanden werden. Ein Teil dürfte doch jedenfalls zerlegt werden und ist es fraglich, wie groß dieser Teil ist d. h. in welchem Verhältnis sich im Urin bzw. in den Fäces unzersetztes Salvarsan und zersetzte Produkte dieser organischen As-Verbindung vorfinden.

6. Relativ die größten Mengen von As wurden in der Regel im Magen-Darmtrakt nachgewiesen und zwar nicht nur bei der intravenösen Injektion, wo dieses ganz ausgesprochen und regelmäßig der Fall war, sondern auch nach den parenchymatösen Injektionen und zu den verschiedensten Zeiten. Mochte man auch in Betracht ziehen, daß ein großer Teil dieser As-Menge in den Fäces selbst bzw. in den Darmsekreten gefunden wurde, so ergaben, wenigstens bei den intravenösen Injektionen die Versuche Nr. VI, VII, daß auch die Darmwand (Epithelien, Drüsen wie Gefäße) einen beträchtlichen Teil des As enthalten. Es ist sehr wahrscheinlich, daß ein Teil des dermaßen von der Darmwand abgeschiedenen As — ob in Form von Salvarsan oder Zersetzungsprodukten — bleibt vorläufig unentschieden, in tiefer liegenden Darmabschnitten wieder resorbiert wird, so daß eine gesonderte Untersuchung der Fäces aus verschiedenen Darmwandabschnitten, wenn auch sehr wertvoll und interessant, an sich sehr zeitraubend, uns vorläufig noch nicht praktisch durchführbar erschien. Das beim Menschen vorkommende Erbrechen stark As-hältiger Massen kurz nach intravenöser Injektion und nur nach dieser Einverleibungsart in den ersten Stunden und Tagen wurde bei den Tierversuchen nicht beobachtet, doch lassen die Beobachtungen am Menschen jedenfalls darauf schließen, daß auch durch die Magenschleimhaut As-hältige Substanzen, vielleicht reines Salvarsan insbesondere kurz nach der intravenösen Injektion ausgeschieden werden.

7. Bei jeder Art von Einverleibung ist es mir gelungen, As in gewissen Organen nachzuweisen. Regelmäßig fand es sich in der Kaninchen-(Ratten-)Leber, und zwar deutlich in etwas größeren Mengen nach wiederholten Applikationen als nach einmaliger und in etwas größerer Menge nach intravenöser als nach parenchymatöser Injektion. Diese Mengen sind jedoch, absolut genommen, sehr klein im Verhältnis zu den bei akut. und chron. As-Vergiftungen gefundenen Werten von anorgan. As.

Auch in der Kaninchenniere wurde, wenn auch nur in einzelnen Fällen, nach wiederholten und größeren Mengen applizierten Salvarsans stets sehr geringe, kaum wägbare Mengen von As, meist nur spurenweise, nachgewiesen. Meist waren die



Spuren sogar so geringe, daß es mir konform mit meinen und der meisten Autoren klinischen Beobachtungen, durch die chemische Untersuchung sehr wahrscheinlich wurde, daß die Avidität der Nierenepithelien für das Salvarsan eine erhebliche geringere sei als dieselbe gegenüber den gebräuchlichen stark wirksamen anorg. Hg-Verbindungen. Anders verhält sich wahrscheinlich die schon von früher z.B. durch Behandlung mit Hg länger belastete oder von Haus aus kranke Niere. Versuche bei Tieren aus letzter Zeit, bei denen fünf intravenöse Infusionen mit alkalischer und auch solche mit nativ saurer diluierter 1 : 3000 Salvarsanlösung gemacht worden waren, ergaben wohl geringe Albuminurie, aber keine anatomisch histologisch nachweisbaren Zelldegenerationen der Nieren dieser Tiere. Derlei Versuche werden jedoch von mir noch fortgesetzt.

8. Von den übrigen Organen ist es in der Regel das Herzfleisch, in den meisten Fällen auch die Skelettmuskulatur, Knochen- und Hodensubstanz, in denen. wenn auch geringe, nicht wägbare, doch immerhin deutliche Spuren von As nachgewiesen wurden. Dasselbe gilt von den Gefäßwänden, in welchen speziell nur kurze Zeit nach intravenöser Injektion, ebenfalls und dann auch nur auffallend geringe Mengen von Salvarsan nachgewiesen wurden.

9. In der entbluteten Gehirnsubstanz wurden überhaupt niemals nach einmaliger Injektion, in den seltensten Fällen bei mehrmaliger parenchymatöser Injektion mit hohen Dosen, geringe und dann auch immer nur unwägbare As-Mengen nachgewiesen, eine Tatsache, welche wohl an und für sich auf fehlenden oder doch relativ sehr geringen Grad von Neurotropie schließen läßt. Seither ist auch von den Beobachtern der Nervenschädigung des Salvarsans die Ursache der letzteren auf die Gefäßerkrankungen, die heftige Reaktion der restierenden luetischen Singulär-Produkte auf das Präparat, und auf eine reaktive hämorrhagische Enzephalitis (Rille und E. Finger und sehr viele andere) bezogen worden, nicht aber auf besondere Avidität des Salvarsans zur Nervensubstanz.

Bezüglich der As-Befunde im Gehirne waren also beim Salvarsan ähnlich negative Ergebnisse zu verzeichnen, wie sie Franz Blumenthal[26]) und später Wedemann im Berliner Reichsgesundheitsamte für das Atoxyl nachweisen konnten, und wie ich sie selbst bei frisch, wenn auch intensiv behandelten Ratten gefunden habe. Hingegen hatte ich bei einem Kaninchen, das viel schwächer mit Atoxyl behandelt aber etwas länger

[26]) Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde. Springer, Berlin. 1912. p. 110.



gelebt hatte und deutliche Vergiftungserscheinungen darbot, doch Spuren von Arsen in der Hirnsubstanz gefunden.

10. In einem einzelnen Fall, in welchem wir etwa $^2/_3$ der gesammelten Haut eines Tieres untersucht haben, wurde hier eine nur merkbare, nicht wägbare Spur von As nachgewiesen, so daß wenigstens in der Kaninchenhaut die Masse der Hautgefäße oder der Haare als ein in Betracht kommendes Depot für zirkulierendes As wohl nicht angenommen werden kann. In dem untersuchten Fall war das Tier längere Zeit wiederholt teils subkutan, teils intravenös mit As injiziert worden. Ein Rückschluß auf die Haut des Menschen ist wegen der anatomisch physiologischen Verschiedenheit der Haut aus diesem einzelnen Tierversuch natürlich nicht zu ziehen. Seither hat sich mir aber dasselbe für die Menschenhaut ergeben.

11. Hier wäre auch der Ort, um nochmals darauf hinzuweisen (siehe auch p. 523), daß sich auch im Schweiße eines mit 0·6 Salvarsan in monazider Lösung behandelten Kranken, in 2 Untersuchungen am 5. und 6. Tage niemals auch nur die geringste Spur Arsen nachweisen ließ. Allerdings waren bei diesem Patienten die lokalen Reaktionserscheinungen sehr intensiv und auffallender Weise, trotzdem nur sehr geringe Mengen As im Urin und Kot an diesen Tagen nachweisbar gewesen.

Der diesbetreffende, übrigens von uns auch klinisch sehr genau beobachtete Fall meiner privaten Praxis, verdient wegen seines abortiven und dabei eigenartigen Verlaufes d. Sy. ein gewisses Interesse. 3 Wochen p. J. von 0·6 Hyperideal kam es zu morbillösem Spätexanthem, Aphten im ganzen Rachen und Mundhöhle unter fast 8 Tage anhaltenden remittierenden Fieber von typhoidem Charakter bis 40·8. Nach Abklingen dieser überaus stürmischen, vielleicht doch septischen und nicht toxischen Erscheinungen, schon in der vierten Woche, begann erst ein deutlicher, energischer Rückgang der lokalen luetischen Erscheinungen: Exulz. Primäraffekt, große derbe Drüsenschwellungen ohne Auftreten von + W. oder luetischem Exanthem. Die negative Phase des W. ist bis Ende August l. J., also durch fast $1^3/_4$ Jahre, ohne weitere merkurielle oder Salvarsanbehandlung negativ und der Pat. auch sonst immer recht wohl geblieben. So eignet sich dieser Fall wegen der abnorm protahierten lokalen Resorption des Injektums, wohl auch nicht zu irgend welchen Schlußfolgerungen bezüglich des As-Gehaltes des Schweißes aus der ersten Periode der lokalen Reaktion und Resorption.

12. Bezüglich des Blutes wurde hier stets und das Gesamtblut nicht Plasma und Blutkörperchen separat, bestimmt. Bei den parenchymatösen Injektionen konnte von uns niemals ein kräftiger As-Spiegel, überhaupt nur selten eine minimale Spur im Gesamtblut nachgewiesen werden, wohl aber fanden sich nach intravenösen Injektionen erhebliche, selbst wägbare Mengen, so letztere bei 2 Tieren, deren eines unmittelbar nach der Infusion, das andere 12 Minuten nach derselben zugrunde gegangen war.



Bei einigen anderen, mehrere Tage nach der letzten Injektion getöteten Tieren ließen sich im Gesamtblute nur mehr sehr geringe, nicht wägbare Spuren nachweisen.

Stümpke und Siegfried (D. med. Woch. 1911, Nr. 39) fanden im Blute von mit Salvarsan intravenös behandelten Menschen As bloß 1—2 Tage post injectionem. Ausnahmsweise aber auch später in kleinsten Mengen, wobei sie annahmen, daß diese Spuren eben späterhin spontan, langsam oder stoßweise aus den Organen in die Zirkulation gelangen.

Abelin (Münchn. med. Woch. 1912, Nr. 2) fand mittelst dieser späteren Modifikation seiner Methode der Diazoreaktion, daß das Salvarsan nur 1 Stunde nach der Infusion als solches im Blute nachgewiesen werden könne.

Methode: 5 – 8 cm^3 Blut, aus einer Armvene entnommen, werden hiezu zentrifugiert. 1—2 cm^3 Serum werden in Eis gekühlt und mit 2 Tropfen verd. HCl, dann mit 3 Tropfen $^1/_2$%iger Natriumnitritlösung versetzt. In einer zweiten Eprouvette bringt Abelin 0·3 Resorzin oder α-Naphthol in 5 cm^3 30%iger NaHO zur Lösung. Das hiezu tropfenweise zufließende vorbehandelte Serum zeigt dann einen roten Ring an der Berührungsfläche. (Vergl. auch später die Methode aus dem Harn.)

Die von verschiedener Seite für anorganische wie organische Arsenpräparate oft geäußerte Auffassung, daß im Blute selbst, nach jeder Art von Injektion, ein ständiges zirkulierendes Depot für As vorhanden sei, hat demnach durch unsere Resultate eigentlich nur insoweit Bestätigung gefunden, als sich im Kreislauf, vom zweiten Tage ab, stets nur geringe, kaum wägbare As-Mengen etwa nur im Sinne einer Art Durchgangsstation, die der Kreislauf hier bildet, nicht im Sinne eines größeren Depots, wie es eigentlich dem Worte „Depot" entspräche, nachweisen ließen.

Wenn Bornstein, früher schon Hoppe und Fischer im Blutplasma, ferner Fränkel-Heiden und Navassart sowohl nach parenchymatösen wie nach intravenösen Injektionen wochen- und monatelang im Blute Spuren von As gefunden haben, so handelt es sich eben bei diesen auch nur um Kranke resp. Tiere mit Muskel-Hautdepots und überhaupt nur um minimale, nicht wägbare Spuren im Blute, wie sie ja auch von uns in mehreren Versuchen nachgewiesen wurden. Es scheint sich bei diesen stets kleinen, unwägbaren Werten von As im Blute aus der späteren Zeit, aber auch schon nach der relativ kurzen Zeit von wenigen Stunden post Infusionen, nur mehr um jene geringen und zur Resorption gelangenden, Mengen von As zu handeln, welche gewiß kontinuierlich aus den Organen frei werden. Bornstein (l.), der dies sehr treffend mit dem Ausdruck „natürliche Depots" bezeichnet hat, weist hier auf





Leber und Nieren. Wir möchten und müssen zu diesen wohl noch die Darmwand rechnen, in der wir eigentlich stets, in jeder Phase nach der Injektion, As vorgefunden haben.

Für Bilanzversuche spielen jedenfalls die aus dem Blute erhältlichen Mengen keine erhebliche Rolle, wohl eher die in den Organen, Leber, Darm, Niere, Milz und Knochen.

Jedenfalls müssen über das allmähliche Verschwinden des Präparates aus dem Blute und über die Art der Fixation, des Verweilens bzw. Schwindens des Präparates, aus den Organen, wie über die Form, in der das As dort fixiert wird, ob etwa als Salvarsanmolekül oder ob auch als anorgan. Arsenverbindung oder ob endlich in Zwischenformen, noch weitere genaue Untersuchungen stattfinden.

Auch Ferd. Blumenthal weist in seiner letzten zusammenfassenden Studie über die aromatischen Arsenkörper l. c. darauf hin, daß sowohl beim Atoxyl wie beim Salvarsan und bei den anderen aromatischen As-Verbindungen zweifellos beide Vorgänge stattfinden, das heißt, daß der größte Teil in kurzer Zeit unverändert den Organismus verläßt, ein kleiner Teil dieser Verbindungen in verschiedenen Reduktionsformen und auch als anorganisches As im Körper verbleibt.

Dieser Autor (l. c. p. 112) hatte ja gefunden, daß der organische Anteil der Ausscheidungsprodukte des Atoxyls, welcher auch die α-Naphtholprobe im Harne gibt, nur 8 Stunden dauert aber tagelang noch Spuren anorganischen Arsens im Harn erscheinen.

Anderweitige bisher vorliegende Untersuchungen über Ausscheidungs- und Speicherungsverhältnisse des Ehrlich-Arsenbenzol 606 bzw. Salvarsan.

Die ersten diesbezüglichen Untersuchungen stammen von Fischer und Hoppe, die schon an dem früher von Ehrlich hergestellten Arsenophenylglyzin zur Auffassung gelangten, daß dasselbe, subkutan oder intravenös injiziert, den Körper bald und nahezu vollständig wieder verläßt.

Über die Art der Zerstörung der organischen Substanz des Urins und der Organe geben die Autoren nichts näheres an. Das Arsen wurde in allen Fällen gewichtsanalytisch als Mg. Pyroarseniat bestimmt. Die Resultate mittelst Jod- bzw. Uranlösung, desgleichen auch das Mg. Pyroarseniat auf den As-Gehalt jedesmal im Marsh schen Apparat nachgeprüft.[27]) In einer

[27]) Münchener medizinische Wochenschrift 1909, Nr. 29.



weiteren Publikation[28]) fanden die Autoren nach subkutanen Injektionen von 606 in alkalischer Lösung und zwar bei Paralytikern nach einer Dosis von 0·1 vom 1. bis zum 7. Tage Mengen zwischen 3·3—1·8 *mg*, am 8. und 9. Tage nur mehr Spuren und am 10. Tage und weiterhin völlig arsenfreien Urin. Es war demnach nach diesen Autoren in dem Harn eines Kranken allein über 17 *mg* in der ersten Woche ausgeschieden worden, d. i. etwa 40 *mg* des berechneten Arsengehaltes, von da ab nur mehr Spuren und vom 13. Tage ab war der Harn völlig arsenfrei. Auch in den anderen Fällen war in der Regel zwischen dem 12. und 14. Tage der Harn völlig arsenfrei. Es war demnach nach subkutaner Injektion schon in dieser ersten Zeit etwa die Hälfte des injizierten Arsengehaltes durch den Harn zur Abscheidung gelangt, so daß, falls mit dem Stuhle auch nur annähernd so große Mengen den Körper verlassen hatten, das Präparat jedenfalls in den ersten Wochen nahezu völlig den Körper verlassen haben mußte. Bei jüngeren, gesünderen Menschen mit guter Niere waren die Ausscheidungswerte schon in den ersten 3 Tagen sogar noch wesentlich größere, und schon am 5. Tage der Harn arsenfrei.

Nach intravenöser Einfuhr war die Ausscheidung in der Regel am 4. Tage beendet, im Stuhle in der Regel schon am 6. Tage kein Arsen mehr zu finden.

Nach A. E. Fränkel und Grouven,[29]) die in etwa 30 Fällen das Schicksal der injizierten Präparate chemisch verfolgt hatten, soll in den ersten 8 Tagen zwischen 6 und 10 *mg* täglich, in der 2. Woche etwa 6—8 *mg*, in der 3. Woche manchesmal gar nichts, manchesmal noch weniger, bis 2 *mg* im Harne enthalten gewesen sein. Über die Art der Methode des Arsennachweises wird von diesen Autoren nichts Näheres angegeben.

Nach Greven,[30]) der das Arsen mittelst der biologischen Methode nach Gosier, durch Umwandlung der Arsenverbindungen bei Vorhandensein des Schimmelpilzes Penicillium brevicaule in Arsenwasserstoff, bestimmt, soll nach intramuskulärer Injektion die Arsenausscheidung im Urin bereits innerhalb der ersten Stunden post injectionem begonnen und durchschnittlich in den untersuchten Fällen ca. 17 Tage angehalten haben; es fiel mir auf, daß ganz im Gegensatz zu meinen und Dr. Martin Haudeks röntgenologischen Untersuchungen über Remanenz bei injiziertem Quecksilber- und Arsenpräparaten die Arsenausscheidung nach subkutanen Injektionen

[28]) Münchener medizinische Wochenschrift 1910, Nr. 29.
[29]) Münchener medizinische Wochenschrift 1910, Nr. 37.
[30]) Zeitschrift für physiologische Chemie. Bd. XXX.



schon früher beendet war als bei intramuskulären (Durchschnitt von 2 Fällen 14 Tage), bei außerdem eingeleiteter Quecksilberschmierkur subkutan in 20, intramuskulär injiziert in 22 Tagen, also eine Differenz zugunsten der subkutanen von 2—3 Tagen.

Professor Lockemann,[31]) Berlin, fand die Ausscheidung nach sauren Lösungen sehr gering, auch unregelmäßig; in einem Falle nach 0·3, sauer intramuskulär injiziert, war der Harn am 36. Tage arsenfrei, in zwei anderen Fällen um diese Zeit noch relativ arsenhältig. Die Zahlen, welche dieser Autor mit einer nach Wechselmanns Angaben sehr scharfen Methode, die aber dort nicht genauer spezifiziert wird, erhalten haben muß, betrugen zum Teile Bruchteile eines Tausendstel Milligramms.

Aus der mir später, schon fast nach Abschluß meiner Arbeiten zugänglich gewordenen ausführlichen Mitteilung Lockemans entnehme ich folgende Daten. B. zerstört die organische Substanz ebenfalls mit Säuregemischen mittels eines eigenen Verfahrens, das dem Verfahren Salkowskis[32]) fast gleicht und das er an einem Beispiele folgendermaßen erklärt: 200 *g* frisches, feingehacktes Fleisch werden in einer Porzellanschale mit einigen Kubikzentimetern einer Mischung von 10 Teilen rauchender HNO_3 und $^1/_2$—1 Teil konz. H_2SO_4 übergossen und auf dem Wasserbade erwärmt. Das Säuregemisch wirkt so stark ein, daß schon nach Zusatz von ca. 5 cm^3 die ganze, sich anfangs stark aufblähende Masse in eine gleichmäßige, dickölige, gelbliche Flüssigkeit verwandelt wird. Um plötzliche Verkohlung, Rauchentwicklung und damit auch Entweichen von As zu vermeiden, wird die ganze Säuremischung, zusammen ca. 10—20 *g*, nur in kleinen Portionen von 1—2 cm^3 eingetragen u. zw. jedesmal erst, bis die sich entwickelnden braunen Dämpfe aufgehört haben. Zum Schlusse nimmt die Masse eine dunkelgelbe Farbe an, die beim Erwärmen im Wasserbade in eine braune übergeht. Dieses Produkt wird nun mit einer konzentrierten wässerigen Lösung von 20 *g* einer Mischung gleicher Teile von Natrium und Kalium nitricum eingedampft. Der zitronengelbe, feine, kristallinische Rückstand von ca. 30 *g*, der die organischen Reste mit dem Salpeter innig gemengt enthält, wird in einem Platintiegel eingetragen, in dem 5 *g* Natriumkaliumsalpeter zum Schmelzen erhitzt worden sind. Die so erhaltene Schmelze, ca. 25 *g*, wird mit konzentrierter H_2SO_4 in einer Porzellanschale auf dem Wasserbade so lang erhitzt, bis keine Salpetersäure mehr vorhanden ist. (Keine

[31]) Über den Arsennachweis mit dem Marshschen Apparat. Zeitschrift für angewandte Chemie. Bd. XVIII. p. 416—429 (1905).

[32]) Ausführlich in Abderhaldens Handbuch der biologischen Arbeitsmethoden. I. Bd. p. 395.

Spur einer Blaufärbung mit Diphenylamin.) Jetzt kann sie direkt in den Marshschen Apparat gebracht auf As untersucht werden. Letzteren benützt Lockemann in etwas modifizierter Form, Abbildung hiezu wird dort gegeben.

An anderer Stelle gibt der Autor noch weitere spezielle Daten über die Technik der Verarbeitung der organischen Substanzen, wobei insbesondere auf die Gewinnung ganz kleiner mittelst den Fällungs- und Wägungsmethoden nicht mehr nachweisbaren As-Mengen Rücksicht genommen wird.[33])

Jeanselme und C. Bongrand[34]) bedienten sich für ihre systematischen Urinuntersuchungen wie früher schon Bougault beim Atoxyl, der Methode von Gautier zum Arsennachweis. Bei dieser wird die organische Substanz von 100 *g* Urin mit konzentrierter H_2SO_4 und HNO_3 zerstört; der wässerige Extrakt auf 5 cm^3 eingeengt und mit 15 cm^3 einer konzentrierten 50% Lösung von Kaliumhypophosphit im Verhältnis von 20 : 200 mit rauchender Salzsäure versetzt. Je nach der milchig weißen Trübung, die entstand, schätzten die Autoren den Arsengehalt über 7 Dezimilligramm oder unter 2 Dezimilligramm oder dazwischen. Die Ausscheidungen begannen gewöhnlich am 3. Tage, oft erst am 6. Tage nach der intramuskulären Injektion und dauerten deutlich nachweisbar in 8 Fällen vom 6. bis zum 26. Tage. Nach der intravenösen Injektion fanden die Autoren unmittelbar nach der Injektion relativ verschieden große Mengen ausgeschieden, die von ihnen auf ca. 1—10 *mg* pro die geschätzt wurden. In zwei Fällen, bei denen Erbrechen aufgetreten war, fand sich im Erbrochenen eine relativ große Quantität bis zu 1 Zentigramm Arsen 5—8 Stunden post injectionem vor, trotzdem nach 2 Stunden post injectionem kein Arsen im Urin nachweisbar war, in einem anderen Falle war am ersten Tage weder im Urin noch im Erbrochenen Arsen nachweisbar.

Lafay[35]) erkannte Bougaults Methode den Vorteil der Raschheit (Dauer der Manipulation 1 Stunde) an, schrieb ihr aber wieder den Nachteil der Überempfindlichkeit vom 2. bis 10. Tage zu. Auch er hatte nach intramuskulärer Injektion relativ lange Zeit bedeutende Mengen von Arsen gefunden.

Tendron[36]) brachte in seinen vergleichenden Studien über die As-Ausscheidung verschiedener organischer Arsenpräparate Atoxyl, Arsenophenylglyzin und auch Arsenobenzol 606 wieder wesentlich andere Zahlenverhältnisse; er untersuchte die Urine

---

[33]) Über den Nachweis kleiner Arsenmengen im Harn, Blut u. a. organischen Substanzen. Biochem. Zeitschr. XXXV. 1911. p. 478 u. ff.)

[34]) Bulletin des soc. biolog. 1910, November.

[35]) Ebds. Diskussion zu dem vorigen.

[36]) Bulletin de Memoires de Seances de soc. medical des hopitaux vom 10./XI. 1910.



nach der Methode von Bertrand-Vamossy und fand nach intravenöser Injektion von 0·5 von 606 in den ersten 3 Tagen ca. je 6 *mg* in weiteren 3 Tagen abnehmend bis zu 1 *mg*, am 7. Tage nur mehr deutliche Spuren, von da ab den Harn arsenfrei.

Bertrands Verfahren des Arsenik-Nachweises benützt kleinste Mengen der Organe, Serum, Flüssigkeiten etc. Das Verfahren gestattet es auch, kleinste Mengen Arsen in den Leibern von Bakterien, Trypanosomen quantitativ nachzuweisen. Die Substanz wird bei 90 Grad bis zur Konstanz getrocknet und es genügen von letzterer dazu selbst 2 Zentigramm. Die Zerstörung der organischen Substanz wird durch ein Gemenge von konzentrierter H_2SO_4 und HNO_3 bewirkt. Die quantitative Bestimmung erfolgt nach dem Prinzip des Marshschen Apparates, jedoch in einem modifiziertem kleineren Apparate. Die Abscheidung des metallischen Arsens erfolgt gleichmäßig in Kapillarröhren und wird die Menge des Arsens durch die Länge der gleichmäßigen Spiegel gemessen bzw. geschätzt.[37]) Das überaus expeditive und schöne Verfahren, welches von C. Levaditi und E. von Knaffl-Lenz[38]) im Laboratorium Metschnikoff (Pasteursches Institut)[39]) schon im Jahre 1909 insbesondere zur Bestimmung des Arsenikgehaltes von mit Atoxyl behandelten Trypanosomen verwendet wurde, konnte leider durch äußere Umstände nicht gleich zu Beginn unserer Untersuchungen von mir benützt werden. Es ist allerdings fraglich, ob dasselbe auch unseren Zwecken völlig gedient hätte. Das Verfahren dient ja nur zur Bestimmung sehr kleiner Arsenmengen, welche nach Benützung organischer Arsenpräparate im Blute, in den Organen oder Parasiten fixiert werden.

A. Bornstein,[40]) der ähnlich wie Hoppe und Fischer das As gravimetrisch und titrimetrisch bestimmt hatte, konnte im Urin in der Regel in der ersten und zweiten Woche wo intramuskulär injiziert wurde, noch recht große, in der dritten Woche noch schwache As-Spiegel im Marshschen Apparate nachweisen; niemals jedoch eine Spur nach der 5. Woche. Er verwendet bloß Tagesmengen des Urins. Bezüglich der Organuntersuchung konnte er in $^1/_4$ Niere eines Mannes, der $^1/_2$ *g* Salvarsan intramuskulär erhalten hatte, einen deutlichen As-Spiegel bekommen.

Bornstein fand, daß unter Salvarsan auch beim Tiere As gespeichert werde und konnte letzteres nahezu in allen Organen quantitativ und wägbar auch nach mehreren Tagen nachweisen.

---

[37])

[38]) Bulletin de la Société de Pathologie exotique. Tome II. Nr. 7. 1909.

[39]) Levauditi et Yamanouchi C. R. de la Société de Biologie 1908. Vol. LXV. p. 23.

[40]) Deutsche medizinische Wochenschrift 1911. Nr. 4.

Dies ergibt sich aus folgender Tabelle:

Tabelle I. Kaninchen 0·025 *g* Salvarsan intravenös pro Kilo.

Nr.	Art d. Vers.	Urin und Kot	Blut ca.	Leber	Niere Milz	Lunge Herz Gehirn	Musk.	Knochen
I.	$1^1/_2$ St. nach Inj. getötet	0·2 *mg*	1·1 *mg*	As	20·3*mg*	—	—	—
II.	40 St. nach Inj. getötet	1·2 *mg*	0·8 *mg*	5·2 *mg*		0·4 *mg*	1·0 *mg*	0·4 *mg*
III.	3 Tage nach Inj. getötet	1·2 *mg*	—	2·4 *mg*	2·6 *mg*	—	—	—
IV.	8 Tage nach Inj. getötet	1·5 *mg*	0·5 *mg*	2·0 *mg*	2·2 *mg*	—	—	—

Im Blute fand er es in wägbarer Menge, also auch noch 8 Tage nach der Injektion.

Bei einem 8 Tage nach der Injektion gestorbenen Menschen fand er

in der Leber . . . . 6·5 *mg* As 2·03*)
in den Nieren . . . . 3·1 „ „ 2·03
in der Milz . . . . 1·8 „ „ 2·03

B. fand ferner noch folgende Zahlen an Tierversuchen.

Kaninchen 0·025 *g* Salvarsan subkutan. Nach 40 Stunden getötet. Es fanden sich in:

Injektionsstelle . . . . 4·8 *mg* As 2·03
Urin und Kot . . . . 0·4 „ „ 2·03
Blut . . . . 0·6 „ „ 2·03
Leber, Nieren, Milz . . . . 1·9 „ „ 2·03
Muskulatur . . . . 0·7 „ „ 2·03
Knochen . . . . 0·3 „ „ 2·03

Der Organismus verwandelt also künstliche Depots in natürliche Depots.

Auf meine schriftliche Anfrage an die chemische Abteilung der Höchster Farbwerke, welcher Methode sich dieselbe zur stetigen Analysierung der organischen Arsenpräparate Atoxyl, Salvarsan u. a. bediene, erhielt ich am 7. März 1911 freundlicher Weise nachfolgende Beschreibung des Verfahrens, die im Wesen dem Deutschen Arzneibuch 1910 V. Ausg. entnommen ist. Diese titrimetrische Methode ist jedoch wohl nur für die Analyse

*) Auf je 100 *g* berechnet.

größerer Mengen reiner Substanz, nicht aber für Bestimmung minimaler As-Mengen dieser Arsenverbindungen aus tierischen Organen geeignet. Als Beispiel diene die Bestimmung des As-Gehaltes im reinen Atoxyl, angegeben bei Natr. arsanilicum:

„0·2 *g* p-aminoarsinsaures Natrium werden in einem langhalsigen Kolben aus Jenenser Glas von etwa 100 *ccm* Inhalt mit 10 *ccm* Schwefelsäure und 1 *ccm* rauchender Salpetersäure übergossen; die Mischung wird zum Sieden erhitzt und 1 Stunde lang im Sieden erhalten. Nach dem Erkalten werden vorsichtig zweimal je 50 *ccm* Wasser hinzugefügt und jedesmal durch Kochen wieder verdampft. Die mit 10 *ccm* Wasser verdünnte erkaltete Flüssigkeit wird mit einer Lösung von 2 *g* Kaliumjodid in 5 *ccm* Wasser versetzt; darauf wird soviel Wasser hinzugefügt, daß der entstandene Niederschlag sich löst. Die Lösung wird nach halbstündigem Stehen mit $^1/_{10}$-Normal-Natriumthiosulfatlösung ohne Zusatz eines Indikators titriert, bis die Flüssigkeit farblos ist. Zur Bindung des ausgeschiedenen Jodes müssen 12·9 bis 13·1 *ccm* $^1/_{10}$-Normal-Natriumthiosulfatlösung erforderlich sein, was einem Gehalte von 24·1 bis 24·6 Prozent Arsen entspricht (1 *ccm* $^1/_{10}$-Normal-Natriumthiosulfatlösung = 0·003748 *g* Arsen)."

Fränkel-Heiden und E. Navassart[41]) fanden, daß die Ausscheidungen des Salvarsans unter ihren 200 Einzelanalysen großen individuellen Schwankungen unterworfen sein und sie mit Wahrscheinlichkeit mit dem Zustand der Niere und dem Allgemeinbefinden im Zusammenhang stehen. Meist war die Zeit der Ausscheidungen viel länger, als es nach den bisherigen Literaturangaben zu erwarten wäre. Auch sie fanden, daß offenbar infolge der verschiedenen angewandten Untersuchungsmethoden die Differenzen der verschiedenen As-Mengen entstünden. Die Autoren bedienten sich der allerdings bequemsten Methode, die Lösungen des Harnes oder der Fäzes nach vollständiger Zerstörung der organischen Substanz direkt in den Marshschenapparat zu bringen, ohne vorherige Ausfällung des As als Sulfid. Sie konnten mit dieser Methode noch Spiegel bis $^1/_{30}$ *mg* nachweisen. Die Tagesmenge des Harns und der Fäzes wurden nach der Eindampfung bis zum Trocknen (am Wasserbade) mit einem Gemenge von 1 Vol., H_2SO_4 4 Vol. HNO_3 versetzt und so lange behandelt, bis keine roten Dämpfe von salpetriger Säure entwichen. Dann wurde die Masse im Kjeldalkolben über der Gasflamme unter sukzessiven weiterem Zusatz des Säuregemisches bis zur Farblosigkeit behandelt. Nachdem die Flüssigkeit frei von salpetriger und Salpetersäure geworden war, wurde sie bis auf einen Gehalt von etwa 15%

[41]) Deutsche medizinische Wochenschrift. Nr. 3. 1911.

H_2SO_4 verdünnt und direkt in den Marshschen Apparat gebracht. Die Zerstörung mit chlorsaurem Kali soll nach diesen Autoren die Arsenwasserstoffentwicklung wesentlich behindern, da dabei flüchtiges Arsenchlorid entweicht.

Sie fanden im Tagesurin:

1.	Patient	behandelt	mit	subkutan	0·5	0·2	*mg*	nach	3	Monaten
2.	„	„	„	„	0·5	0·08	„	„	7	„
3.	„	„	„	„	0·3	—	„	„	7	„
4.	„	„	„	„	0·15	—	„	„	0	„

Zu je 0·5 Intervallen von mehreren Monaten 0·4 *mg*, 34 Tage nach der letzten Injektion.

0·08 *mg* nach 69 Tagen.
0·75 *mg* nach 109 Tagen.

Die Autoren hatten in den meisten Fällen noch bis zu 7 Monaten nach den subkutanen, intramuskulären Injektionen deutliche, zum Teil wägbare Spiegel gefunden. Nach intravenösen Injektionen fanden sie in den ersten 8—10 Tagen starke, bzw. mäßige wägbare Spiegel. Nach dieser Zeit bis zu 24 Tagen noch deutliche aber nicht wägbare Spuren.

Bemerkenswert jedoch ist es, daß auch nach intravenösen Injektionen Fälle vorkamen, in denen sie in den ersten 2 Tagen nach der Injektion gar kein As nachweisen konnten, das dann später erst im Harn auftrat.

Bezüglich der As-Ausscheidung durch den Kot nach Salvarsaninjektion fanden dieselben Autoren relativ große Mengen bis zu 10·3 *mg* im Tageskot.

Die Durchschnittsmenge des As im Harn des gleichen Tages erwies sich als wesentlich geringer. Die Frage, in welchem Gegenseitigkeitsverhältnis das Salvarsan durch den Harn und durch die Fäzes ausgeschieden wird, lassen die Autoren noch offen. Die Frage könne durch die Diazoreaktion im Sinne Abelin nicht entschieden werden. Diese Reaktion könne auch nicht zum Nachweis des Salvarsans im Urin verwendet werden, wie dies ebenfalls Abelin angab. Da sich der Diazofarbstoff nicht quantitativ bilde und noch monatelang nach Erhalt dieser Reaktion im Harn sich bekanntlich (?) nachweisen lasse.

Abelin nämlich gab aus E. Bürgis Institut in Bern eine neue Methode an, das Salvarsan nachzuweisen. Er versuchte den aromatischen Ring der organischen As-Verbindung durch Diazotierung[42]) zu sprengen. Er benützte dazu eine $^1/_2$% Natriumnitritlösung, mit welcher gelöstes Salvarsan einen Diazokörper bildet,

[42]) Dieselbe Methode der Diazotierung war früher schon von F. Blumenthal zum Nachweis des Atoxyls im Harne ebenso von Igersheimer u. A. benützt worden. Statt Resorzin und Sodalösung benützte Blumenthal salzsaures Naphthylamin oder α-Naphthol und Kalilauge.



der grünlich fluoresziert. Diese Diazolösung wird nun tropfenweise in eine mit Natriumkarbonat alkalisch gemachte 10% Resorzinlösung gebracht, wobei sich ein schöner roter Farbstoff bildet. Zu beobachten ist, daß hiebei die Lösung stets alkalisch bleibt, weil freie Mineralsäure die Farbstoffbildung verhindert. Auch im Urin wird das Salvarsan nach Ansäuerung mit Salzsäure ebenso nachgewiesen. Bei Schichtung des Urins auf die Resorzinlösung erhält man einen deutlich roten Ring, während Salvarsan, frei und an und für sich, diesen Ring nicht gibt.

Mittels dieser Probe nun fand Abelin, daß das intravenös injizierte Salvarsan schon in den ersten Stunden, meist im ersten halben Tag, unzersetzt als Salvarsan nahezu quantitativ nachzuweisen ist. Da dies in einer großen Anzahl von Fällen in gleichmäßiger Weise von A. gefunden wurde, glaubt er sich zu dem Schlusse berechtigt, daß das Salvarsan, intravenös eingeführt, zum großen Teile unzersetzt und schon in wenigen Stunden den Körper wieder völlig verläßt, eine Tatsache, die mit den meisten bisherigen Untersuchungen insofern in Widerspruch steht, als auch von mir nach intravenösen Injektionen noch wägbare Mengen in der zweiten Hälfte des ersten und in den folgenden 2—3 Tagen gefunden wurden. Der Umstand, daß diese Ausscheidungen noch wochen- und monatelang stattfinden, wie ja Fränkel-Heiden und Navassart, Bornstein, sowie Fischer und Zernik aus Buschkes[43]) Klinik gefunden haben und auch wir selbst noch nach 3—4 Wochen in unzweifelhafter Weise, wenn auch nicht mehr wägbar nachweisen konnten, scheint jedoch darauf hinzuweisen, daß nur ein Teil des Präparates unzersetzt den Körper verläßt, ein anderer, der vorher in die Organe deponiert wurde, ebenso bei subkutaner wie bei intramuskulärer und intravenöser Injektion dortselbst erst zerlegt wird.

K. Heuser[44]) berichtet aus Buschkes dermatolog. Abt in Berlin über Ausscheidungsergebnisse nach intramuskulären und intravenösen Injektionen, nach denen es als sicher erscheint, daß sowohl im Harn als im Blut nach intramuskulären Einspritzungen das As noch $^1/_2$ bis $^3/_4$ Jahre, nach intravenösen Einspritzungen noch 1—3 Monate nach der Injektion nachweisbar war. Über die Methode dieser nur qualitativ ausgeführten Untersuchungen wird nichts Näheres dort angegeben. Dieselben wurden von Prof. Löb, dem Chemiker des Rudolf Virchowschen Krankenhauses, ausgeführt.

Fischer und Zernik[45]) aus derselben Abteilung Buschkes

[43]) Münchener medizinische Wochenschrift. Nr. 19. 1911.
[44]) Medizinische klinische Wochenschrift. Nr. 15. 1911.
[45]) Berliner klinische Wochenschrift. Nr. 34. 21. Aug. 1911.

in Berlin zeigen an ihren Beobachtungen, daß auch bei der intravenösen Einverleibung eine Deponierung des As in den inneren Organen stattfinden müsse, von denen aus es allmählich in den Kreislauf gelangt. Durch weitere Harn- und gleichzeitige Blutuntersuchungen (siehe die frühere Arbeit) ergab sich nämlich, daß auch As im Blute kreisen könne, ohne in nachweisbaren Mengen in den Urin überzugehen.

Die längste Ausscheidungsdauer nach intramuskulär oder subkutaner Injektionen betrug unter 36 öfters untersuchten Fällen 1 Jahr. In mehreren Fällen 7, 8, 9 Monate. In einem Falle nach einer Injektion von nur 0·15 subkut. noch nach 9 Monaten, trotzdem die Injektionsstelle nekrotisch geworden und zum großen Teile exstirpiert worden war.

Am bemerkenswertesten ist die Beobachtung, daß unter 21 Fällen, bei denen der Harn und meist auch Blut zu verschiedenen Zeiten nach der intravenösen Injektion der meist bekannten Menge von 0·3—0·5 entnommen worden war, in einem Falle noch nach $4^1/_3$ Monaten post injectionem Spuren von As im Blute und Harn enthalten waren. In einem zweiten Falle fand es sich wohl im Blut selbst noch 1 Jahr nachher, dabei aber nicht im Harn. In einem weiteren Fall noch nach $7^1/_3$ Monaten. In einem dritten noch nach $3^3/_4$ Monaten. In mehreren anderen Fällen war in der Zeit von vielen Wochen noch im Harn mitunter auch im Blut das As nachweisbar.

Nicht viel anders liegen die Verhältnisse bezüglich der Ausscheidungen nach intravenösen Injektionen sowohl beim Menschen als bei den bisher angestellten Bilanzversuchen mit Tieren, insofern die verschiedenen bisher darüber berichteten Resultate ebenfalls in beträchtlichen Differenzen von einander abweichen.

Nach intravenösen Injektionen fanden Fischer und Hoppe die Ausscheidungen im Urin in der Regel am 4., im Stuhl in der Regel am 6. Tage beendet d. h. die Dejekta As-frei.

Jeanselme und Bongrand fanden unmittelbar nach der Injektion wieder große Mengen ebenso im Erbrochenen.

Tendron fand in den ersten Tagen ca. 6 *mg*, von da abnehmend bis zum 7. Tage, wo nur Spuren mehr nachgewiesen wurden.

Fränkel-Heiden und Navassart fanden in den ersten 10 Tagen starke bzw. mäßig starke As-Spiegel, doch kamen auch ihnen Fälle vor, in denen in den ersten 2 Tagen kein As nachgewiesen werden konnte, das dann erst später im Harn auftrat.

Noch in letzter Zeit April 1912 berichtet auch W. A. Merkuriew[46]) über Untersuchungen von As-Nachweis im Harne nach Anwendung von Salvarsan.

[46]) Wiener klin. Wochenschr. 1912/16.



Er bediente sich der Methode von Gutscheid mit einer Modifikation von A. W. Burnascheff. Die Methode ist nicht quantitativ, sondern beruht auf kolorimetrischer Schätzung. Es ergab sich dabei, daß der Morgenharn gewöhnlich nach intravenöser Injektion 9—16 Tage nach intramuskulärer aber 25 Tage bis 6 Monate Arsen enthielt und daß dieser Befund großen Schwankungen unterworfen war. Die Intensität und Dauer der As-Ausscheidung wuchs mit der Zahl der vorangehenden Injektionen.

Abelin dagegen fand mit seiner Methode, daß das intravenös injizierte Salvarsan regelmäßig schon innerhalb des ersten halben Tages u. zw. unzersetzt den Körper zum größten Teil verlasse. (Vergl. oben und auch später.)

Fischer und Zernik fanden nach intravenöser Injektion, im vollen Gegensatze dazu, bis zu $4^1/_3$ Monate post injectionem Spuren von As im Blute und Harn. Also fast: quot capita tot sententiae. Trägt daran Ungleichmäßigkeit des As-Gehaltes, verschiedene und im Durchschnitt sehr schwierige Aufschließbarkeit des Salvarsans oder die ungemein individuell je nach dem menschlichen und tierischen Stoffwechsel schwankende Art der Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse Schuld? Oder doch am Ende gewisse Mängel an einzelnen der verschiedenen gebrauchten chemischen Arbeitsmethoden?

Auch wir vermöchten diese Fragen noch keineswegs mit Bestimmtheit zu beantworten.

Zweifellos geben aber zu diesen so weitgehenden Differenzen der chemischen Resultate und damit auch zu den so verschiedenen Schlußfolgerungen für die Physiologie und Toxikologie der organischen Arsenverbindungen hauptsächlich die kleinen Quantitäten von As, die hier in Betracht kommen, Veranlassung, dann die Spaltung dieser Verbindungen in organische und anorganische Reste auch aus dem Salvarsanmolekül, endlich erst die sehr eingreifenden Unterschiede in den individuellen Resorptionsverhältnissen je nach Art der Applikation, Dosis, Wiederholung der Injektionen und auch in dem gewiß verschiedenen Mechanismus der Ausscheidung im gesunden und kranken Menschen und Tierleib.

Im übrigen ist nicht zu vergessen, daß auch in älteren Bilanzversuchen mit anorganischen As-Verbindungen, so nach subkutaner Injektion oder Verfütterung von arseniksaurem Natron am Hunde oder Kaninchen, große Unstimmigkeiten zutage traten, die zum Teil bis heute keine befriedigende Erklärung gefunden haben. So schloß 1906 u. a. Walter Hausmann (Pflugers Archiv, Bd. CXIII, pag. 339) nach langen quantitativen Untersuchungen „ein Teil des eingeführten As müsse im Körper in Formen übergeführt wer-



den, die, ob deponiert oder eliminiert, dem üblichen Arsennachweis sich entziehen."

Vergleich der eigenen Resultate mit den Ergebnissen der anderen vorliegenden Untersuchungen.

Es erübrigt uns nur noch unsere eigenen mit den von anderen Forschern gefundenen und oben auszugsweise wiedergegebenen Resultate zu vergleichen bzw. in Einklang zu bringen. Es wird jedermann vor allem die Verschiedenheit der ziffermäßigen Resultate auffallen. Die Unterschiede sind bisweilen prinzipieller Natur und so groß, daß es unmöglich Beobachtungsfehler oder Ungenauigkeiten im Arbeiten sondern doch eher Defekte der angewandten chemischen Methode sein müßten, die zu solchen erheblichen Zahlendifferenzen geführt haben.

Es erscheint zweckmäßig, diesen Vergleich auf die parenchymatösen und intravenösen Injektionen gesondert zu ziehen.

Ausscheidungswerte nach parenchymatösen Injektionen beim Menschen.

Bezüglich der parenchymatösen Injektion fanden Fischer und Hoppe den Harn meist am Ende der 2. Woche As-frei, Fränkel und Grouven in der dritten Woche manchmal kein As, manchmal noch geringe Mengen derselben. Grouven fand die Ausscheidung durch den Urin schon in 17—22 Tagen regelmäßig beendet. Lockemann fand die Ausscheidungen nach sauren Lösungen im allgemeinen geringer als nach alkalischen, dabei unregelmäßig, im Durchschnitt den Urin erst am 36. Tage völlig As-frei, in Fällen aber selbst um diese Zeit noch As-hältig. Bornstein fand im Urin niemals nach der 5. Woche auch nur Spuren von As.

Sämtliche bisher genannten Autoren fanden den Beginn der Ausscheidungen schon vom 1. Tage angefangen, manche schon von den ersten Stunden ab. Die betreffenden Injektionen waren, wo dies überhaupt angegeben, in den gebräuchlichen Dosen von 0·3—0·7 Salvarsan bzw. „Hyperideal", in verschiedenster Weise parenchymatös oder intramuskulär appliziert worden.

Jeanselme und Ch. Bongrand hingegen fanden nach ihren parenchymatösen Injektionen niemals vor dem 3., oft erst vom 6. Tage an As im Urin, die Ausscheidungsdauer meist bis zum 26. Tage andauernd.

Fränkel-Heiden und Navassart beobachteten große individuelle Schwankungen in der Ausscheidungsdauer im Urin und Kot, wägbare Mengen darin bis zu 7 Monaten. Über



den Beginn sagen dieselben nichts aus, nur daß die Ausscheidungen in der 1. Woche intensive waren.

K. Heuser fand nach intramuskulärer Injektion nach $^1/_2$—$^3/_4$ Jahr, Fischer und Zernik fanden nach ebensolchen sogar nach $^3/_4$—1 Jahr As-Spuren im Urin. Dieses ist die bis nun längste beobachtete Ausscheidungsdauer überhaupt.

In allen diesen Fällen ist nur von den Ausscheidungen nach einer einzigen Injektion oder auch nach mehreren aber gleichzeitig gemachten die Rede.

Meine eigenen Beobachtungen bezüglich der subkutanen und intramuskulären Injektion stehen bezüglich Dauer der As-Ausscheidungen den von Fränkel-Heiden und E. Navassart gemachten am nächsten, da ich in mehreren Fällen (siehe die Tabelle oben) noch am 30., 45. und 60. Tage deutliche As-Spiegel, wenn auch von sehr geringen Mengen von As im Harne nachweisen konnte. Dem muß aber hinzugefügt werden, daß nach anderweitigen Untersuchungen im selben Laboratorium durch Herrn Dr. Hermann Jansch in verschiedenen, im Verlaufe des letzten Jahres ihm fallweise von den verschiedenen Abteilungen des Hauses, insbesonders von Herrn Dr. Mucha (Klinik Finger) übergebenen Harnen, auch noch nach 8 bis 9 Monaten (vgl. die Tabelle aus der Arbeit Muchas) positive As-Nachweise, wenn auch in unwägbaren Spuren gefunden wurden. Mir selbst standen aus so später Zeit nur selten Harne zur Verfügung (vgl. später), doch bestand darüber wohl kein Zweifel, daß diese prolongierten geringen und auch unregelmäßigen As-Ausscheidungen nach parenchymatösen Injektionen, zumal nach solchen mit hohen Dosen, an einer einzelnen Injektionsstelle, den regelmäßigen Befund darstellen und mit Recht zunächst wenigstens dazu führen müßten, diese Art der Behandlung bzw. Technik überhaupt auszuschalten. Daß demzufolge Mitteilungen über As-Freiheit schon in der zweiten oder dritten Woche post injectionem nicht nur jeder Beweiskraft entbehren, sondern für ihre Zeit geradezu irreführend wirken, ist wohl einleuchtend. In einzelnen Fällen wurde offenbar von dem ersten Tage der As-Freiheit des Urins angefangen, im Glauben, daß nun die As-Ausscheidung völlig beendet sei oder nicht mehr nachgewiesen werden könne, die systematische Untersuchung des Urins nicht mehr fortgesetzt, in anderen Fällen vielleicht auch nur zufällig von da ab unterlassen, wodurch aber jedenfalls die richtige Auffassung über die Dauer der Ausscheidungen in wenigstens noch qualitativ nachweisbaren Mengen beeinträchtigt wurde. Daß diese meistens auf viele Monate bis zu einem Jahr sich erstreckenden As-Ausscheidungen auch noch nach relativ kleinen, mehrfach zerteilten Dosen und ausschließlich in den besser resorbierenden Muskel injiziert,



unbedingt stattfinden müssen, scheint mir bis jetzt in chemischer Beziehung nirgends dargetan. (Dieser Passus wurde vor mehr als einem Jahre angeführt.) Da sich Neosalvarsan rascher und vollkommener resorbiert, müßten diesbezügliche neuerliche Untersuchungen stattfinden.

Ausscheidungswerte nach intravenösen Infusionen bei Menschen.

Ungleich raschere und vollkommenere As-Ausscheidung hat die intravenöse Einfuhr zur Folge. Aber auch diese vollzieht sich durch viele, 3—6 Monate und darüber, wenn auch nur in unwägbaren Spuren. Die Hauptmenge verläßt schon in wenigen Stunden, der wägbare Rest in weiteren 2—4 Tagen den Organismus.

Man sieht indessen, daß, trotzdem die meisten Autoren und auch wir die Hauptausscheidung in die ersten Tage verlegt hatten, doch auch hier große Unterschiede bestehen, insoferne die Angaben, die über Ausscheidungen vom ersten halben Tag bis zu vielen Monaten schwanken. Festzuhalten ist aber daß, wenn man von Abelin, der eine eigene Methode der Diazotierung zu As-Bestimmung angewendet hatte, absieht, die Mehrzahl den Nachweis wägbarer Mengen in den ersten 4—5 Tagen, den qualitativen Nachweis noch unwägbarer Mengen aber noch oft durch viele Wochen und Monate durchführen konnte. Auch hier waren in vielen Fällen nur eine einzige intravenöse Injektion, selten zwei kurz aufeinander folgende und auch stets gesunde Organverhältnisse zu grunde gelegt. Wie sich die Ausscheidungsverhältnisse nach mehreren 4—5 intravenösen Injektionen oder bei starker Belastung der Niere durch gleichzeitige oder vorherige Hg-Behandlung oder endlich bei Erkrankung von Organen insbesondere der Niere zeigen würde, darüber würden uns auch erst zahlreiche weitere Versuche und Untersuchungen am Menschen belehren können, insbesondere da die Nieren älterer Menschen mit denen junger Tiere nicht gut vergleichbar sind.

Wir kommen zu einigen Schlußsätzen: 1. Die quantitative Untersuchung der organischen Arsenverbindung aus tierischen Dejekten und Organen bedarf noch gewisser Verbesserungen und Vereinfachungen, um allgemein anwendbare und mit einander vergleichbare Resultate zu geben.

2. Das Salvarsan ist eine im Verhältnis zu anderen organischen Arsen- und insbesonders Quecksilberverbindungen eine äußerst schwer zersetzliche bzw. schwer resorptionsfähige Substanz, wie immer sie in die Körperökonomie gelangt ist, ob auf intramuskulärem oder intravenösem Wege.



3. Die chemischen Untersuchungen, sowohl die eigenen wie die fremden geben keinerlei Anhaltspunkte für eine erhebliche Organotropie, insbesondere Neurotropie der einzelnen Organe. Unter den letzteren kommt zu verschiedenen Zeiten nach der Applikation des Präparates bei Tieren und Menschen nur der für alle Gifte gleichmäßig wirkende Apparat zur Entgiftung und Ausscheidung d. i. Leber und Nieren in Betracht, welche stets relativ geringe Mengen organischen wie auch anorganischen Arsens fixiert enthalten. Relativ viel As gelangt auch jederzeit und nach jeder Art der Einfuhr durch den Magendarmtrakt zur Abscheidung.

4. Das Gehirn, bzw. die Nervensubstanz als solche enthält jedoch selten und dann nur minimale, quantitativ nicht bestimmbare Mengen, die wesentlich kleiner sind als die nach Applikation anorganischer Arsenverbindungen meist sogar überhaupt kein Arsen. Diese Tatsache spricht gegen die Neurotropie des Salvarsans. Dies gilt insbesondere für einmalige oder seltene Salvarsan-Applikationen und bei intakten Ausscheidungsorganen.

5. Im Blute finden sich nach der intramuskulär-subkutanen Einführung stets nur sehr geringe, kaum wägbare Mengen von As durch viele Monate, nach venöser Einfuhr anfangs recht große, bald aber, jedenfalls nach mehreren Stunden, ebenfalls nur mehr minimale, unwägbare As-Mengen, so daß von einem Depot im wahren Sinne des Wortes nicht gesprochen werden kann, Das Blut (Plasma) stellt also nur eine Durchzugsstation für mobilisiertes As dar.

Über die Ergebnisse der histochemischen Untersuchung nach Salvarsanapplikationen verschiedener Art im Tierexperiment sowie über die noch fragliche Parasitotropie des Dioxydiamidobenzolchlorhydrats und des Neosalvarsans wird demnächst in einer zweiten Arbeit berichtet werden. Ebenso über toxikologische Unterschiede zwischen Salvarsan und dem Neosalvarsan.

Herrn Hofrat Prof. Dr. E. Ludwig, dem Vorstande des Wiener Institutes für medizinische Chemie gestatte ich mir an dieser Stelle für ihre freundliche Unterstützung bei diesen Untersuchungen meinen ergebensten Dank auszudrücken.

Aus der k. k. böhmischen dermatologischen Klinik in Prag
(Vorstand: Hofrat Prof. Dr. V. Janovský.)

Beitrag zur Kenntnis der Mycosis fungoides.

Von

Dr. Ant. Trýb,
Assistent der Klinik.

Die ziemlich große Zahl der Publikationen über Mycosis fungoides — gerade in letzter Zeit — zeigt, daß trotz tüchtiger und eingehender, sowohl klinischer als auch histologischer Studien das Wesen der Krankheit selbst vom pathologisch-histologischen und ätiologischen Standpunkte aus noch immer nicht ganz klar ist, so daß die Mitteilung eines jeden Falles wohl angezeigt erscheint. Es sind ja trotz der einwandfreien histologischen Befunde von Leredde, Unna, Philippson, Paltauf u. a. die Ansichten über den Ursprung und Grund dieser Erkrankung ganz diametral entgegengesetzt, welcher Umstand dazu auffordert, jeden Fall histologisch gründlich zu analysieren.

In unserem Falle handelt es sich um eine typische, fast über den ganzen Körper ausgebreitete Myc. fung. Das Erythrodermiestadium ist bereits vorüber, aber wir finden noch reichlich leicht elevierte, glatte, fest umschriebene Infiltrate, welche in verschiedener Größe meistenteils die Haut in der suprasternalen Gegend, den Schultern und Oberarmen dicht durchsetzen.

Diese ab und zu juckende Affektion dauert bei der 49 Jahre alten Frau 4 Jahre, wurde mit Arsen sowie lokal mit verschiedenen Salben resultatlos behandelt. Bei der Aufnahme lassen sich nebst den erwähnten, leicht elevierten Stellen noch zwei flache, konfluierende, kinderfaustgroße, nässende Geschwülste an der Stirne, ein apfelgroßer, ebenfalls nässender Tumor am Kinn und unter dem linken Angulus mandibulae ein etwas kleinerer Tumor nachweisen. Einige von den kleineren Geschwülsten — wie zum Beispiel eine am rechten Arm in der Deltoideus-Gegend — sind exulzeriert und sezernieren stark. Ein hühnereigroßer Tumor, welcher unter dem rechten Ohre saß, bildete sich nach den Angaben der Pat. spontan zurück und hinterließ nur ein schlaffes, weiches, nicht pigmentiertes Wärzchen.



Wir injizierten der Patientin Salvarsan, und zwar intraglutaeal (0·6 in Suspension Ol. sesami), jedoch ohne Erfolg. Da die Patientin ihren Aufenthalt aufs kürzeste zu beschränken wünschte, wurde beschlossen, eine Radikalkur zu unternehmen. Die Geschwülste am Kinn und links am Halse wurden tief exzidiert, der Überrest etappenweise mit Röntgen bestrahlt (Dist. 15 *cm*, 3 Amp., 5 Wehnelt, 5 Min.).

Die operierten Stellen heilten rasch und es konnte nirgends eine Neigung zur Rezidive wahrgenommen werden. Während der Röntgentherapie konnten auch wir eine allgemeine Besserung und Gewichtszunahme im Sinne verschiedener Autoren konstatieren. Die Rückbildung der einzelnen, leicht elevierten Plaques ging noch rascher vor sich, als es die neueste Arbeit aus Unnas Klinik (Merian)[1]) berichtet. Nach etwa 4 wöchentlicher Behandlung schwanden die kleineren Plaques, die größeren flachten und blaßten ab. In dieser Zeit, wo man auch annehmen konnte, daß das Salvarsan aus dem Körper verschwunden war, wurde nebst weiterer Bestrahlung mit Arsazetin-Injektionen angefangen. Die Patientin bekam in 14 Tagen im ganzen 6 Injektionen à 1 *ccm* (10%) und die Affektion ging soweit zurück, daß die gesamten flachen Infiltrate total verschwanden, die großen Tumoren (an der Stirne) nur mehr bloß ganz weiche und flache Reste aufwiesen. In diesem Zustande wurde die Patientin über eigenen Wunsch entlassen.[2])

Ich will nur noch erwähnen, daß sämtliche Reaktionen: Wassermann, Pirquet, Moro etc. negativ ausfielen, und daß auch keine Allgemeinerscheinungen (nicht einmal eine Drüsenschwellung) vorhanden waren. Was nun die histologische Untersuchung anbelangt, so könnte es wohl scheinen, daß nach Bosellinis[3]) exakten und plastischen Schilderungen es kaum noch gelingen könnte, etwas neueres — in histologischer Hinsicht — registrieren zu können. Dennoch fanden wir es für notwendig, die auf der Grundlage der verschiedenen histologischen Methoden entstandenen Bilder zu vergleichen. Hiebei ergeben sich manche Differenzen im histologischen Bilde, welche manche, bisher noch nicht beantwortete Grundfragen aufwarfen, hauptsächlich die der Plasmazellen und der Eosinophilen. Eine kritische Wertung des Vorkommens der Plasma- und Mast-

---

[1]) Merian: Heilung eines Mykosis-Falles mit Röntgenstrahlen (Monatsh. f. prakt. Derm., Bd. LIII, Nr. 6).

[2]) Wir wollen gleich an dieser Stelle noch etwas über das weitere Schicksal jener Patientin beifügen. Dieselbe kam nämlich nach etwa $^3/_4$ Jahren wiederum in unsere Behandlung in einem Zustande, der ein Bild einer noch schwereren Erkrankung darbot. Besonders in den Achselhöhlen sitzen mächtige, aneinander gepreßte Tumormassen, welche ein dem Pemphigus vegetans ähnliches Bild zeigen. Rechts am Halse unter dem Kinn sitzt ein ganz eigroßer Tumor. Über den ganzen Rumpf und die Extremitäten, besonders an den Beugeseiten, zeigen sich haselnuß- bis taubeneigroße Geschwülste des oben beschriebenen Charakters. Eines wollen wir — und zwar ohne Ausnahme — betonen: die großen Tumore an der Stirne, sowie die beim ersten Befunde beschriebenen, sind spurlos verschwunden. Neue Tumoren bilden sich nie an den vorher ergriffenen Stellen aus. Auch die Narben nach den exstirpierten Geschwülsten weisen keine Rezidiven auf.

[3]) Bosellini: „Über Lymphodermien und Mycos. fung." (Archiv f. Derm. u. Syph. Bd. CVIII.)

zellen, bei der Entzündung überhaupt, kennen wir bisher nicht. Selbst das Auftreten der Eosinophilen im Infiltrate ist kein Maßstab. Aus diesem Grunde finden wir die Bemerkung Schaffers,[1]) daß es gleichgültig ist, ob die Plasmazellen als Emigrationszellen oder autochthon entstanden wären, sehr merkwürdig. Die Herkunft und biologische Metamorphose der Infiltratzellen bei einer Entzündung müssen uns unserer Ansicht nach den verläßlichen Schlüssel geben, um das letzte Wort über diesen sicher wichtigsten pathologischen Vorgang sprechen zu können.

In unserem Falle untersuchte ich die leicht elevierten Plaques, die etwa 1 *cm* hohe, teils exulzerierte Tumoren und Geschwülste beschriebener Größe von der Haut des Kinnes und der Kopfhaut. Das Material wurde in verschiedenen Lösungen fixiert (10% Formol, Müller-L., Fleming-L. und Alkohol) und verschieden gefärbt.

Plaques: Die leicht elevierten Plaques, die ich in vivo exzidierte, boten zufälligerweise das Bild — eines typischen zwar — jedoch meist schon in Regression sich befindenden Infiltrates, welches von den subpapillären Regionen ausgehend bis in die Papillarschicht gedrungen ist und strang-, besser gesagt, herdweise in die Tiefe geht.

Die Epidermis über den Infiltraten ist fast normal.

Außer einer leichten Akanthose finden wir anfänglich kein Ödem, die Epithelfasern zeichnen sich ganz gut zwischen einzelnen Zellen aus. Die Hornschicht ist in allen Stadien des Prozesses ziemlich normal, so daß ich die Behauptung Lereddes, daß sich die Hornschicht nicht osmiert (was Leredde für M. F. als spezifisch bezeichnete), durchaus nicht bestätigen konnte. Allerdings kann man an denjenigen Stellen, wo der Verhornungsprozeß nicht ganz normal verläuft (später bei starken Ödemen der Tumoren oder unter Einwirkung von Salben) nicht osmierte Partien der Hornschicht finden, welche Beobachtung auch bei Karzinomen u. a. gemacht werden kann.

In der Umgebung des eigentlichen Krankheitsprozesses fanden wir in den oberen Partien der Papillarschicht außer den kleinen Infiltraten eine kaum nennenswerte Erweiterung der Gefäße (Venen und Lymphbahnen) und eine Abnahme der Bindegewebsbestandteile: der elastischen Fasern und des Kollagens. Es handelt sich — wie dies schon von den meisten Autoren erwähnt wird — um eine Auseinanderdrängung und mechanische Beseitigung durch das zunehmende Infiltrat. Infolge direkt atrophischer Vorgänge verschwinden später die

[1]) J. Schaffer: „Die Plasmazellen". (Fischer-Jena.)

zarten Elastinnetze, auf dieselbe Weise, wie auch die Drüsen und Haarbälge langsam im Infiltrate aufgehen.

Was das Infiltrat selbst anbelangt, so müssen wir gleich bemerken, daß dieses „Initialinfiltrat" später in ein „anders geartetes oder definitives Infiltrat" übergeht. Aus der Beobachtung dieser Übergänge und der genauen Durchmusterung des Infiltrates in diesen verschiedenen Stadien glaube ich richtige Schlüsse ziehen zu können über den Charakter und die histogenetischen Grundlagen derselben.

Wie bereits gesagt, waren die meisten Plaques, die wir zuerst untersuchten, im Stadium der Regression. Dafür spricht auch der Umstand, daß wir fast keine Teilungsfiguren an diesen Bildern im Infiltrate beobachten konnten. Später wollen wir noch andere wichtige Einzelheiten besprechen. Der erste Eindruck des Infiltratsbildes nach einer Färbung mit Polychrommethylenblau (Unna) war der folgende: der protoplasmatische Anteil der einzelnen Infiltratzellen war ein äußerst armer (was auch durch die Regression veranlaßt sein könnte.) Die Kerne wiesen zwei differente Charaktere auf.

1. Einige Kerne waren länglich, oft bis fadenförmig ausgezogen, färbten sich mäßig intensiv und enthielten meist Bruchteile der stark tingierten Chromatinsubstanz von verschiedener Größe und Gestaltung. Ihnen zugehöriges Protoplasma tingiert sich mit Polychrommethylenblau nicht immer gleich, ja bei vielen Zellen können wir es überhaupt nicht nachweisen.

Diese Zellen beherrschen das Bild des Inialinfiltrates, und an deren Kernen sehen wir (in besprochenen Schnitten nur seltene) karyokinetische Vorgänge.

2. Die zweite Gruppe von Kernen zeichnet sich durch ihre starke Färbbarkeit, ihre mehr oder weniger rundliche Gestalt aus, und da auch bekannte Hufeisenformen promiscue vorkommen, erinnern sie an die der Lympho- und Leukozyten. Zu dieser Gruppe reihen sich auch die Plasmazellen, die ich aber im Anfangsstadium des Prozesses fast überhaupt nicht nachweisen konnte, und die erst bei „anders gearteten, terminalen Spätinfiltraten" der fast schon involvierten Tumoren die Hauptrolle übernehmen. Dagegen gehören die Mastzellen, kenntlich an ihrem dunkelrot-granulierten Protoplasma (Polychr. Meth.), die gleich im Frühstadium des Prozesses sich regellos im Infiltrat zerstreut finden, bestimmt der ersten Gruppe an.

Diese beiden Kernformen bieten so viele Übergänge in jedem Stadium des Prozesses dar, daß wir nur schwer die beiden unterscheiden können, und eine morphotische Kontinuität zwischen den Formen der normalen Bindegewebszellen, den rundlichen lymphoidähnlichen Zellen und schließlich den Plasmazellen mit absoluter Sicherheit annehmen können. Auf die



Aufklärung dieses Zusammenhanges kommen wir zum Schluß, nachdem wir auch die Verhältnisse der „terminalen Infiltrate" der Tumoren besprochen haben werden.

Gleich an dieser Stelle soll erwähnt sein, daß in dem ersten und zweiten Typus und dessen Übergangsformen die oft in der Literatur besprochene Polymorphie entsteht, die, was Form und Größe anbelangt, die bizarrsten Unterschiede nebeneinander bieten kann.

Als beste Färbung fand ich die Methylgrün-Pyronin-Methode nach vorheriger Alkoholhärtung. Außer tadelloser Darstellung der Kerne ermöglicht dieselbe die Tinktionsverhältnisse des Protoplasmas so zu beobachten, wie das keine andere Methode — Eosin nicht ausgenommen — imstande ist.

Die normale Bindegewebszelle färbt sich in ihrem Plasma nur sehr schwach mit Pyronin. Je näher ihre Übergangsformen denen der birnenähnlichen Plasmazellen stehen, desto gieriger nimmt das Protoplasma den roten Farbstoff an, bis endlich an der reifen, typischen Plasmazelle die karminviolette Plasmatinktion deutlich auftritt. Diese steigende Tinktionsfähigkeit ist nach den neuesten Forschungen Unnas durch steigenden Sauerstoffgehalt des Plasmas bedingt. Die weiteren Bilder zeigen uns den allmählichen Zerfall, bis schließlich nur der typische randgekörnte Nukleus übrig bleibt, der endlich unter Zusammenballung des Chromatins zerfällt. Jedenfalls ist das nur ein Teil der Transformationen, die unter dem Bilde dieser Pyroninaffinität verlaufen. Weitere Transformationsbilder konnte ich an dem mir zur Verfügung stehenden Material nicht beobachten.

Um das Bild des Infiltrates zu vervollständigen, müssen wir noch einer dritten Kernform erwähnen; es sind das die blassen, fast ungefärbten großen Kerne, die auch vereinzelt, meist aber in Reihen durch die sie umgebenden Infiltratzellen wuchern — die Endothelien der sich neubildenden Gefäße. Die Form dieser Kerne hat eine große Ähnlichkeit mit der Form der sogenannten Ameiseneier, sie haben einen deutlichen Nukleolus und sind wie bestreut mit Chromatinkörnchen. An den Enden der Kerne lassen sich leichte Plasmareste nachweisen. Weiter zeigt sich uns noch eine sehr interessante Erscheinung und zwar, daß manche von diesen Zellen eine ziemlich hohe Tinktionsaffinität für Pyronin aufweisen. Für das Plasma der meisten Epithelzellen ist dies allerdings eine gemeinsame Eigenschaft. Ferner fesseln unsere Aufmerksamkeit die eigentümlichen Transformationsbilder dieser Kerne, welche direkt an die Übergangsformen der Bindegewebszellen oder Mastzellen erinnern. Ohne jedoch auf diese nicht ganz klaren Verhältnisse einzugehen, wollen wir nun den histologischen Be-



fund der leicht elevierten Plaques in unserem Falle resümieren. Es handelt sich in diesem Stadium um eine Infiltration, die von der subpapillaren Schicht ausgehend in die Tiefe und gegen die Epidermis zu sich verbreitert, vordringt und mit Veränderungen der fixen Bindegewebszellen ohne anfängliche Beteiligung der Blutgefäße beginnt (die sich erst sekundär einstellt) und die, was Lokalisation anbelangt, jedoch an die Umgebung der Gefäße — wenigstens am Anfange — gebunden ist. Alle anderen Erscheinungen sind konsekutiven Charakters als Folgen der Entwicklung oder der rein physikalischen Verhältnisse. Wir können das frische, rasch wachsende Infiltrat als „Initialinfiltrat" bezeichnen; dieses kann spurlos zurückgehen. Diese Rückbildung findet unter karyokinetischen, karyorhektischen und vorhergehenden plasmolytischen Erscheinungen mittelst der Zirkulation statt. Kommt es aber nicht zu diesem raschen Auflösen des Infiltrates, wenn die Progrediens überhandnimmt, bildet sich ein „definitives Infiltrat".

Dieser Befund deckt sich im ganzen großen mit denjenigen der meisten Autoren so wie Leredde, Unna, Philippson, Jacobi, Wolters, Paltauf, Bosselini u. a. In dem Stadium der flachen Infiltrate konnte ich nur unbedeutende Erweiterungen der Gefäße beobachten. Die Anteilnahme der Gefäße an diesem Prozesse wollen wir zusammenfassend besprechen, nachdem wir die histologischen Verhältnisse der großen Tumoren durchgenommen haben. Jedoch gleich im vorhinein können wir sagen, daß die Ansichten, als ob die Mycosis fung. nur eine Hautlokalisation der Hodgkinschen Krankheit wäre, sich nicht nur in klinischer Hinsicht als unhaltbar erweisen, sondern daß auch vom histologischen Standpunkte das Bild im Initialstadium ganz anders aussieht, als ein lymphatisches Gewebe. Zieglers[1]) neueste Behauptung, daß das Initialinfiltrat der Mykosis identisch wäre mit dem lymphatischen Gewebe, ist nicht richtig. Eher wäre eine Ähnlichkeit der späteren Formen anzunehmen, jedoch gerade die Initialformen, die ja ausgesprochen bindegewebigen Charakters sind, schließen eine Ähnlichkeit mit lymphoidem Gewebe aus.

Kleinere Tumoren: Der Gegenstand unserer weiteren Untersuchungen waren kleinere Tumore, die teils im vollen Wachstum waren, teils als exulzerierte, mit eitriger Sekretion bedeckte Knoten erschienen. Von diesen letzteren kann man kurz sagen, daß im histologischen Bilde ein äußerst starkes Ödem die Hauptrolle spielt, und daß es sich infolge von Stauungen und Hyalinthrombenbildung um Degenerations- und

[1]) Ziegler: Die Hodgkinsche Krankheit. (Fischer-Jena. 1912.)

nekrotische Erscheinungen handelt, bei denen auch eine Leukozytose beobachtet wurde. Diese Bilder, an denen man selbstverständlich alle möglichen pathologischen Prozesse der Zelle studieren kann (Vakuolisation, rasches Schwinden des Granoplasmas, Karyorhexis, die auf Grund krankhaft rascher Teilungsvorgänge sich entwickelt), bei denen man nekrotische Prozesse, sowie Atrophien rein physikalischen Ursprunges feststellen kann — diese Bilder sind allerdings nur erwähnenswert, aber sie bieten nichts für die Mykose spezifisches, da sie sich genau bei allen anderen rasch wachsenden, neoplastischen Prozessen vorfinden, wo es bald zu einem plötzlich sich bildenden Ödem kommt, welches die Ernährung bei hohem Bedarf nur stört, ja welches die einzelnen Zellen direkt emulgiert, die Epidermis von ihrer Basis abhebt und schließlich das Ganze zu einem stark sezernierenden, ulzerösen Zerfall führt. Daß es sich dabei um eine starke zelluläre Emigration handelt, ist selbstverständlich.

Doch unsere Aufmerksamkeit fesseln mehr die Bilder der progressiven, nicht exulzerierten, kleineren Tumoren, welche für die histogenetische Beurteilung wertvoller sind. Wir fanden folgendes: Die Epidermis wuchert akanthotisch. Das leichte Ödem ihrer tieferen Schichten ist nicht so stark, wie man es dem Infiltrat nach (wo eine ziemlich starke Serumansammlung besteht) erwarten könnte. Hie und da kommt es zur Bildung kleinerer Nester von Leukozyten, die sich in rundlichen Hohlräumen ansammeln. Die Saftspalten sind erweitert, jedoch ohne Folgeerscheinungen. Ziemlich viele Mitosen verlaufen typisch, ohne pathologischen Charakter.

Das Infiltrat ist selbstverständlich stark vermehrt, und wenn früher bloß die Tendenz eines Wachsens in die Breite sich bemerkbar machte, so herrscht jetzt das Tiefenwachstum vor. Die zarten Netze der elastischen Fasern sind fast durchwegs verschwunden, vom Kollagen bleiben nur minimale Reste übrig. Trotzdem kann man mit speziellen Färbungen (Polychr. Methyl.-Orang. Tannin) keine Umwandlung im Kollazin oder Elazin nachweisen. Nur die Enden der gelösten elastischen Fasern sind etwas gequollen, zusammengeballt und gekraust. Hie und da finden sich noch Reste von Haarbälgen und auch Drüsen, welche letzteren am längsten Widerstand leisten.

Der Charakter des Infiltrates ist im Grunde derselbe, wie der bei den Initialformen. Am Material, welches von frisch progressiven Tumoren stammt, treten häufiger Mitosen auf, welche sich meist in den fixen Bindegewebszellen abspielen. In dem Stadium des raschen Wachstumes sieht man nur äußerst selten eine Plasmazelle, reichlicher finden wir Mastzellen.

Die rundkörnige, stark tingierte Form der Infiltratzellen, die fast kein Plasma mehr besitzen, dann die etwa weniger,



jedoch noch stets gut tingierten länglichen, polygonalen Kerne der Bindegewebszellen und die sehr blasse ameiseneierähnliche Gattung der Endothelkerne — die täuschendsten Übergangsformen zwischen allen diesen Zellarten — das bildet den Hauptbestandteil im histologischen Bilde.

An den Gefäßen, deren Neubildung wir schon früher bemerken konnten, sehen wir ausgedehnte Dilatationserscheinungen (besonders der Lymphgefäße, weniger der Venen), so daß in jedem Feld einige, oft polygonale, breite Lakunen klaffen, in welchen nur hie und da ein zellulärer Inhalt sich befindet. Meist aber enthalten sie wolkige oder granulierte Massen, die mit Chromatintrümmern und Zerfallprodukten durchmengt sind, und welche später der Resorption durch Ausschwemmung verfallen.

In diesen Lakunen am häufigsten, sonst aber auch im übrigen Parenchym können wir außerordentlich schöne Fibrinfaserbündel und Drüsen beobachten, die — mit starkgefärbten Kügelchen bedeckt — die Bilder einer Pilzfädenkolonie, die ihre Exospooren produziert vortäuschen. Diese Fäden durchflechten auch, wie gesagt, die parenchymatösen Teile der Tumore, und stammen wahrscheinlich aus den massigen Serummengen, die das ganze Infiltrat wie einen Schwamm durchtränken. Diese Fäden und Kügelchen färben sich schön nach Gram-Weigert, sie färben sich aber auch leicht nach Giemsa und van Gieson. Ihre absolute Löslichkeit im saueren Pepsin läßt keinen Zweifel zu über das Wesen derselben, daß es sich hier um keine parasitären Gebilde handeln kann. Außerdem sind die schönen Bilder nur nach Alkoholfixage des Materials zu sehen, wo die rasche und totale Fällung des Fibrins am deutlichsten sichtbar wird.

An dieser Stelle wollen wir auch den Charakter des mykotischen Infiltrates besprechen, was jene seine Eigenschaften anbelangt, welche es von anderen — vielleicht ähnlichen — granulomatösen Prozessen unterscheiden. Es kommen hier in Betracht besonders tuberkulöse, weiter luetische Prozesse hypertrophischen oder gummösen Charakters, ferner Lymphodermien, Neoplasmen der Haut überhaupt, und schließlich entzündliche Granulome parasitären Ursprunges. Diese Fragen wollen wir nur ganz kurz tangieren, da wir ja nur einen Beitrag auf Grundlage eines einzigen typischen Falles liefern wollen, und es daher nicht wagen, aus diesem Falle allgemein geltende Deduktionen zu ziehen.

Das Infiltrat, welches knotenweise um die Gefäße gruppiert ist (eigentlich: welches in der Umgebung der Gefäße entsteht und später von deren starker Wucherung durchwachsen



wird), bezeichnet Unna[1]) als ein absolut für Mycosis fungoides spezifisches. Kein anderes sieht diesem ähnlich. Wir haben selbstverständlich bei weitem keine solche Erfahrungen wie der genannte Autor, jedoch auch wir können konstatieren, daß es sich bei der Mykose um ein eigenartiges Entzündungsinfiltrat handelt, welches nicht nur dem zellulären Charakter nach, sondern hauptsächlich auch seiner Entwicklung und Involution nach, sowie in bezug auf die Gefäße ganz eigenartig ist. Finden wir an den Gefäßen entweder endarteritische oder andere die Wand derselben verdickende Prozesse, dann sind das immer sekundäre Erscheinungen, infektiöse Embolien mit Wandtrombenbildung und nachfolgende, begrenzte Nekrosen, wie wir dies bei exulzerierten Tumoren aller Art beobachten können.

Dies ist keine integrierende Erscheinung der Mykosis, da in unserem Falle manche eigroßen Tumoren absolut intakt waren. Es handelt sich also um keine Prozesse, die man auch nur weiter als typisch bezeichnen könnte, wie z. B. die zentrale Verkäsung bei der Tuberkulose. Von dieser und von Lues kann man die Mykose sehr leicht unterscheiden (schon ganz abgesehen vom klinischen Standpunkt). So weisen z. B. die Initialinfiltrate bei der Mykosis fast keine Plasmazellen auf, während bei Lues das Initialinfiltrat stets fast nur ein Plasmom ist. Schon dies könnte genügen, ganz abgesehon von den Prozessen an den Gefäßen bei Lues, von den Gewebsnarben bei Tuberkulose usw., um den Unterschied zwischen Mykosis einerseits und Tuberkulose, Lues andererseits festzustellen. Übrige Eventualitäten schließen wir aus durch die Schilderung des histogenetischen Bildes. An einem entwickelten Infiltrat können wir auf der Höhe des Prozesses nachfolgendes immer unterscheiden: der Kern oder die Mitte des Infiltrates besteht meist aus Rundzellen und sehr spärlichen Plasmazellen und Mastzellen.

Diese runden Kerne entbehren (außer Plasma- und Mastzellen) entsprechenden Plasmas, und unter ihnen kommt es auch zu den besprochenen pathologischen Mitosen. Hier finden wir Chromatintrümmer nach diesen. Dazwischen klaffen weite Lakunen, von Venen, meist jedoch von Lymphbahnen herrührend, von denen die ersteren besonders den Transport der Zerfallmassen besorgen. An der Peripherie des Infiltrates prävalieren dagegen die gewucherten Bindegewebselemente mit Streifen von Endothelzellen der sich neubildenden Gefäße; hier finden wir häufig Mastzellen, nie Plasmazellen. Das ist der Ort des jüngsten

[1]) Unna: „Histopathologie" — und in neuester Zeit: „Granuloma fungoides". (Virchows Archiv. Bd. CCII.)



Prozesses, Stellen, wo die Rundformen prävalieren, sind älteren Datums. Es handelt sich nicht um eine Emigration aus den Gefäßen, welche zur Bildung des Tumors führen könnte. Das X der ursprünglichen Reizung wirkt zuerst auf das Bindegewebe in der nächsten Nähe der Gefäße. Dann erst folgt die Proliferation der Bindegewebszellen und schließlich die Reaktion von Seite der Gefäße.

Große Tumoren: Der histologische Befund der großen Tumoren ist kurz gefaßt folgender: Die Epidermis kann bei einigen Tumoren ganz normal sein — bei anderen ist sie mazeriert. Die Papillarschicht ist ganz plattgedrückt und infiltriert, die Kutis und Subkutis durch das Infiltrat enorm verdickt. Außer Herde des Mykosisinfiltrates verursachen dies auch ein starkes Ödem dieser Partie, und ein fibromatöses, hyperplastisches Gewebe. Das Bindegewebe ist nur in kleinen Bezirken in Kollazin umgewandelt — sonst ganz normal. Überall finden wir große Lakunen mit viel Detritus erfüllt — man sieht diese auch an Stellen, wo sie gar kein Infiltrat mehr umgibt — ein Umstand, der sehr dafür spricht, daß sie mehr zur Abfuhr des abgestorbenen, als zur Zufuhr des beginnenden Infiltrates dienen.

Die Bindegewebszellenproliferation ist nun zu Ende. Hie und da sieht man noch periphere Streifen von wuchernden Bindegewebszellen, aber das Feld beherrschen jetzt die Rundformen, unter denen sich reichliche Plasmazellen und Mastzellen finden. Stellenweise besteht überhaupt das Infiltrat nur aus letzteren Elementen. Außerdem sehen wir massige rundgekernte Kerne, die ihr Zellplasma verloren haben, oder nur noch Wölkchen von pyroninophilen Reten desselben aufweisen: Plasmazellenkerne, die uns das Ende dieser Zellen demonstrieren. Mitosen konnte ich bei ihnen niemals finden. Hier endet die Entwicklungsreihe: wuchernde Bindegewebszelle, Übergangsform zu den Rundformen — sagen wir: lymphoiden Aussehens — und die Plasmazelle. In allen Formen dieser Stadien kann selbstverständlich der Zelltod eintreten.

Wir wiederholen nochmals: der histogenetische Entwicklungsgang des Infiltrates ist folgender: 1. Wuchernde Bindegewebszelle, 2. Übergangsformen zu den Rundformen, welche wir als „lymphoid aussehende Rundzellen“ bezeichnen wollen, und 3. die Plasmazelle. (Allerdings kann die Plasmazelle auch auf andere Art und Weise entstehen, als auf die hier beschriebene.) Dies erscheint uns für die Beurteilung der histopathologischen Grundlage des Mykosisprozesses äußerst wichtig. Bei rasch schwindenden Plaques, die keine Progredienz mehr zeigen, sieht

man keine wuchernden Bindegewebszellen mehr und das ganze Infiltrat besteht nurmehr aus „lymphoid aussehenden Rundzellen". Diese Bilder sind bei dem äußerst rasch sich rückbildenden Effloreszenzen (für M. F. so typisch) sehr häufig anzutreffen, und dieser Umstand führte auch zu der oft betonten irrtümlichen Auffassung, daß das erste Stadium des Prozesses ein lymphoides Infiltrat wäre. Dieses ist nur ein „lymphoid aussehendes", und es ist schon die weitere Entwicklungsstufe. Nur die Bilder der eben aufgetretenen, sofort exzidierten Erythemeffloreszenzen zeigen uns die primäre Bindegewebszellenwucherung und schützen uns vor dem so leicht möglichen Irrtum. Für unsere Beobachtungen spricht auch der Umstand, daß selbst noch in normal aussehender Haut, die vorher mykotisch befallen war, Herde dieser „lymphoidähnlichen", später mit Plasmazellen vermengten Zellen leicht nachweisbar sind.

Die Beschreibung der wirklichen Beteiligung von Seiten der Gefäße habe ich absichtlich zum Schlusse gelassen. Es handelt sich um eine Leukozytose, über deren Zusammenhang mit der Mykosis einander diametral entgegengesetzte Ansichten herrschen. So z. B. die Eosinophilie, die hier meist in Betracht kommt. Jadassohn beschreibt im J. 1892 eosinophilgranulierte Zellen in dem Tumorengewebe bei M. F. Zumbusch fand eine starke Eosinophilie im Blute, dagegen eine minimale in den Tumoren selbst. Spiethof[1]) behauptet, daß die Eosinophilie der Tumoren ganz von derjenigen des Blutes abhängig ist. Bosellini schließt daraus — und aus eigenen Befunden — der Befund der Eosinophilie bei Mykosis wäre überhaupt nicht konstant und stünde in keinerlei Abhängigkeitsverhältnisse. Bosellini spricht aber nur von der Eosinophilie des Blutes.

Unsere Befunde zeigen folgendes: von dem Initialinfiltrat an bis zum letzten Reste der Infiltratherde — überall kann man eosinophile Zellen leicht beobachten. Mit der Intensität des Wuchses nimmt die Eosinophilie der Infiltrate zu, ohne jeden Zusammenhang mit den exulzerierenden Prozessen. Ganz solide, in vollem Wachstume sich befindende Tumoren weisen sogar noch viel größere Eosinophilie auf, als die kleineren, jüngeren, exulzerierten.

Eins jedoch möchten wir besonders betonen: Eosinophile in Schnitten findet man deutlich gefärbt nur nach vorgehenden bestimmten Fixagen (am besten Formol, Müller Fl.). Am Material, welches gleich in Alkohol fixiert wurde, sieht man kaum hie und da eine schlecht gefärbte eosinophile Zelle — an demselben Material, welches nach oben genannter

---

[1]) Dermatologische Zeitschrift, J. 1910. Bd. XVII. Nr. 9—10.

Fixation (und nachher Alkohol-Zelloidin-Behandlung) durchdrungen von schönen, leuchtenden Eosinophilen erscheint. Allerdings leidet durch diese (Formol, Müller) Fixation die ganze übrige Färbung der anderen Elemente. Die beste und verläßlichste Färbung bleibt doch eine prolongierte Färbung in stark verdünntem Eosin mit Nachfärbung durch Methylgrün. Bequem und gut ist allerdings die Färbung mit Giemsa-Romanowski-Lösung. Daß sich am alkoholfixierten Material die Eosinophilen fast überhaupt nicht färben, scheint weniger bekannt zu sein — wenn nicht neu.

Wir wollen nicht unsere Angaben verallgemeinern, jedoch an dem Mykosismaterial, im Falle einer Vakzine, bei 2 Fällen von Duhringscher Dermatitis und bei exzidierten Skabies-Pusteln — wo überall Eosinophilie nebst Mastzellen vorkommt (Klausner und Kreibich), stimmen diese Angaben über Fixation präzis.

Vielleicht kann man dadurch die Mannigfaltigkeit der Befunde verschiedener Autoren betreffend den Eosinophiliebefund bei Mykosis in Schnitten der Infiltrate besser verstehen. Denn manche Autoren fixieren und härten zugleich nur in Alkohol.

Die histologische Charakteristik der hier vorkommenden Zellen mit eosinophilen Granula wollen wir einmal später an verschiedenem Material zusammenfassend besprechen. Ich will nur erwähnen, daß sie den „im Bindegewebe entstandenen Zellen“[1]) — also Bindegewebszellen mit eosinophiler Granulierung — angehören. Über ihre Bedeutung bei dem Mykosis-Prozeß bei wiederholt geprüftem, absolut normalem Blutbefund erlauben wir uns bis jetzt kein Urteil abzugeben, und glauben nur, daß diese Erscheinung gar nicht störend wirken kann auf Schlüsse, die wir aus den übrigen Bildern ziehen können. Sollten die negativen Befunde, was die Anwesenheit der eosinophilgranulierten Zellen in den Mykosis-Infiltraten anbelangt, nur, oder meistens in der vorhergehenden Alkoholfixage ihren Grund haben, dann müßte man dringend weitere Untersuchungen am größeren Material unternehmen. Denn ein solcher konstanter Befund der lokalen Eosinophilie der Infiltrate bei der Mykosis wäre ja ein kostbares Faktum bei der Differentialdiagnose gegen die verschiedensten Prozesse.[2])

[1]) Weidenreich: Die Leukozyten und verwandte Zellformen. (Ergebnisse der Anatomie [Merkel und Bonnet). Bd. XIX. 2. Abt.).

[2]) In der Zeit, wo wir diese Arbeit abgeschlossen hatten, kam in unsere Behandlung ein neuer typischer Fall von Mykosis. Ein 26 Jahre alter Mann, von Beruf Schneider, leidet schon seit zwölf Jahren an seiner Erkrankung, ohne ärztliche Hilfe zu suchen, da er glaubte, daß die Erkrankung von selbst zurückginge — und dies um so mehr, als er an vielen

Nach den geschilderten histologischen Bildern in unserem Falle und hauptsächlich dem Verlaufe, Entwicklung und Regression der Infiltrate nach, handelt es sich bei der Mycosis fungoides um eine Entzündung, die in der subpapillaren Schichte beginnt, die eigenartige Transformationserscheinungen aufweist, deren Terminalerscheinungen sich als ein sich später rückbildendes Plasmom präsentieren. Der ganze Prozeß ist von einer Gefäßreaktion begleitet, die ihre Höhe erst bei beginnender Regression des Infiltrates erreicht, und welche auch selbst das Infiltrat überlebt. Dabei kommt es zu einer mit der Progredienz des Prozesses wachsenden lokalen Eosinophilie, bei absolut normalen Blutverhältnissen. Überhaupt spielen sich in unseren Fällen — soweit man mit Untersuchungsmethoden klinisch nachweisen kann — die ganzen Krankheitserscheinungen ausschließlich an der Haut ab, bei ganz normalen anderweitigen Verhältnissen.

Im ganzen steht die Mycosis fungoides — obzwar im Grunde große Unterschiede bestehen — den spezifischen Entzündungsprozessen am nächsten. Riesenzellen konnten wir keine nachweisen. Sowohl die Uhlenhuth-Much-sche Antiformin-Granula-Untersuchung, als auch die intraperitoneale Impfung auf Meerschweinchen und die Übertragung auf Affen, sowie sämtliche Kultivierungsversuche blieben resultatlos.

Knoten und Tumoren im Laufe der Jahre einen spontanen Rückgang beobachtete. Auch dieser Fall zeigt alle bekannten Stadien des Prozesses; die Affektion juckt ab und zu heftig und an einigen Stellen kam es zu Exulzerationen, die (wie am rechten Oberarme) sehr umfangreich sind und eine stark putride Sekretion aufweisen.

Wir erwähnen diesen Fall nur ganz kurz, da die sämtlichen Untersuchungen gleiche Befunde und Resultate aufweisen, wie in dem erst beschriebenen Falle. Wir sehen keine Komplikationen, keine Teilnahme der inneren Organe an dem Prozesse, die histologischen Befunde sind absolut identisch. Ebeso fallen die Kultivierungsversuche, sowie auch die Überimpfung, sowie das Resultat der Untersuchung nach Uhlenhuth und Much negativ aus.

Auch therapeutisch zeigte sich Salvarsan als absolut wirkungslos — leider können wir auch bei anderen Methoden (Röntgen, Arsazetininjektionen) keine Erfolge konstatieren, da die Affektion zu weit geschritten ist, und der Patient ist sehr marastisch. Interessant ist die Beobachtung, daß diejenigen Stellen, wo der Prozeß einmal schon etabliert war, gewissermaßen immun sind, so daß sich dort keine neuen Effloreszenzen mehr bilden — wie dies auch bei der Rezidive des Fall 1 bemerkt wurde.

Der Befund des histologischen Bildes deckt sich mit dem des ersten Falles vollständig. Das Verhalten der eosinophilen Zellen in den Tumoren bei absolut normalem Blutbild ist dasselbe wie in dem ersten Falle.



Nachtrag.

Während der Korrektur dieser Arbeit starb unser Fall II. Der Kranke war bis zum Skelett abgemagert und die immens großen, exulzerierten Defekte bedeckten in großen Flächen meist die Extremitäten. Trotz dieser jahrelang dauernden Zerfallsprozesse war der Obduktionsbefund außerordentlich spärlich. Leber, Nieren, Milz, Drüsen waren ganz normal — bis auf kleine Schwellungen der Lymphdrüsen des Mesenteriums und Omentums, die aber keinen mykotischen Charakter zeigten. Nur in der Lunge fanden sich ziemlich reichliche Knoten von verschiedener Größe, die am Schnitt keine zentrale Verkäsungen aufweisen. Histologisch präsentierten sich diese Knoten als entzündliche Proliferation des Bindegewebes, mit ziemlich starker Emigration von Leukozyten und außerordentlich starker fibroplastischer Wucheruug. Das Kollagen ist gequollen und stark vermehrt. Außerdem findet sich auch Fibrin häufig vor. Auffallend ist wieder eine ungeheuer starke Eosinophilie der Herde. An manchen Stellen findet man nichts mehr als Kollagen mit Eosinophilen stark durchsetzt. Dabei kommt Blutpigment und auch anthrakotische Infiltration vor.

Wir haben denselben Prozeß wie an der Haut vor uns — nur kommt hier die fibroplastische Tätigkeit der Spindelzellen mehr zur Geltung.

Da außer der Lunge keine anderen Organe (Knochenmark gelatinös, sonst keine Spuren von mykosisähnlicher Alteration) affiziert sind — selbst bei so ausgedehnten Veränderungen der Haut -- müssen wir den Umstand hervorheben, daß nur die Flächen, die mit der Luft in Kontakt kommen, befallen werden, daß dagegen von einer richtigen Metastase im Wege der Gefäße in unserem Falle keine Rede sein kann.



Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Ein Beitrag zum Chemismus der entzündlichen Gefäßwand.

Von

Prof. **C. Kreibich.**

(Hiezu Taf. XV.)

Bei der Untersuchung von Sklerosen im Gefrierschnitt zeigten nach Färbung mit Scharlachrot oder Sudan die Endothelien mancher Gefäße in ihrem Protoplasma eine derartige dichte Einlagerung von lipoider Substanz, daß sie durch dieselbe scharf konturiert aus dem umgebenden Gewebe hervortreten. Der Gedanke einer dadurch charakterisierten spezifisch luetischen Gefäßerkrankung mußte aufgegeben werden, als nicht die meisten Gefäße so verändert waren, als die Veränderung in anderen Sklerosen nicht, dagegen bei Lupus und in einem Falle von Ekzem wiedergefunden wurde. So konnte die Veränderung eher zur Entzündung überhaupt gehören und es wurde zum Studium der Frage zunächst die traumatische Entzündung gewählt, welche nach Epilation der Haare am Kaninchenohr entsteht.

Das mittels der Finger epilierte und gewöhnlich mehr minder gerötete Stück wurde mit der Schere nach 12, 24, 36 Stunden ausgeschnitten, in Formol fixiert, mit dem Gefriermikrotom in Flach- und Vertikalschnitte zerlegt, mit Sudan oder Scharlachrot und folgendem Hämatoxylin gefärbt. Abgesehen von den Symptomen einer zellig exsudativen Entzündung fanden sich regelmäßig Veränderungen an den markhaltigen Nerven und ab und zu solche an den Gefäßen. Nach Kelenisierung des Kaninchenohrs scheinen auch die Gefäßveränderungen regelmäßig aufzutreten.



Die Veränderungen an den Gefäßen bestanden in ihrem Wesen darin, daß, wie oben bereits erwähnt, das Protoplasma der Endothelien von sudanophiler Substanz durchsetzt war. Letztere entsprach in ihrem Aussehen nicht den scharf hervortretenden und intensiv gefärbten, in ihrer Zahl beschränkten Lipoidtropfen, die man mehr minder bei jeder akuten Entzündung in den exsudativen und fixen Zellen antrifft; sondern war in ihren Tropfen gewöhnlich feiner und weniger scharf hervortretend. In niederen Graden der Veränderungen fanden sich die gelblich-roten Tröpfchen um den Kern, gegen die Peripherie an Zahl und Größe abnehmend, häufiger waren die Tropfen über das ganze Protoplasma zerstreut. Dies war der Fall entweder in Form eines deutlich sudanophilen Staubes, in dem aber immer noch die einzelnen Tropfen zu erkennen waren; oder es entstanden, anscheinend durch Konfluenz zwischen den feinen größere Tropfen, oder längliche wie stäbchenartige, kristalloid aussehende Gebilde; durch Hintereinanderreihung dieser länglichen Gebilde und dadurch, daß diese Veränderung in allen Endothelzellen vorhanden ist, entsteht am Querschnitt des Gefäßes der Eindruck eines geschlossenen sudanophilen Ringes, am Längsschnitt der einer von sudanophiler Substanz eingefaßten Röhre. Ab und zu war schon in diesem Objekt (Kaninchenohr) die Veränderung so hochgradig, daß z. B. ein nicht angeschnittenes Gefäß wie ein leuchtend roter Strang hervortrat. Die Veränderungen waren an den meist großen Flachschnitten nur in manchen Partien vorhanden, andere Stellen zeigten dieselben nicht oder nur in geringerem Grade. Gewöhnlich zeigte in den so veränderten Gefäßen auch der flüssige Gefäßinhalt eine deutlich gelbrötliche Färbung, in der bei starker Vergrößerung feinste sudanophile Tropfen zu erkennen waren. Wiederholt traten bei dem gleichen Versuch nach Epilation die beschriebenen Veränderungen nicht auf, obwohl entzündliche zellige Exsudation vorhanden war.

Regelmäßig fanden wir die Gefäßveränderung hingegen wieder in 4 Versuchen beim Menschen nach Epilation der Schamhaare, und zwar schon nach 8, nach 12 und nach 24 Stunden, wobei vielleicht nur Intensitätsgrade zu unterscheiden waren. Die Lipoid-

einlagerung wieder in Form feinster Tröpfchen oder länglicher kristalloid aussehender Stäbchen fand sich in den Endothelzellen, vorwiegend der Papillargefäße, reichlicher gegen die Epidermis zu, doch wiesen auch horizontal verlaufende Gefäße des Subpapillarnetzes und Gefäße um das Haar herum die Veränderung auf; manchmal tritt eine Endothelzelle durch stärkeren Lipoidgehalt gegenüber der anderen hervor. Auch hier zeigte der flüssige Gefäßinhalt meist die gelblich-rote Farbe und waren in ihm feinste Tröpfchen zu konstatieren. Bei längerer Färbung mit Scharlachrot fand sich auch außerhalb der Gefäße ein aus feinsten Lipoidtröpfchen gebildeter Schleier.

Die intensivsten, gleichartigen Gefäßveränderungen konstatierten wir nach Verbrennung, die wir durch Auflegen eines erhitzten Glasstabes auf Mollusca pendula oder Naevi erzeugten. Die meist nach 12 oder 24 Stunden untersuchten Partien zeigten nach Sudanfärbung innerhalb des Bezirkes, wo auch die Epidermis Verbrennung aufwies, die Gefäße leuchtend rot konturiert. Dies war, wie oben erwähnt, dadurch bewirkt, daß das Protoplasma der Endothelien fast vollkommen durch lipoide Substanz ersetzt ist, die neben runden Tropfen die schon beschriebene längliche, scheinbar kristalloide Form angenommen hat oder zum Teil auch zu sehr großen Tropfen oder unregelmäßigen Schollen konfluiert ist, durch welche anscheinend eine Blähung der Zelle bewirkt wird. Hier findet sich lipoide Substanz aber auch um die Gefäße, teils in Zellen, teils frei, so daß viele Gefäße davon mantelartig umgeben sind. Geringere und zartere Einlagerung weisen die Endothelien der Gefäße auf, welche nicht mehr im Bereiche des aufgelegten Glasstabes gelegen waren, wo auch die Epidermiszellen nur von der Wärme indirekt beeinflußt waren. Doch verliert sich die Veränderung sehr bald, sowohl nach der Seite, wie nach der Tiefe. Letztere Gefäße weisen gewiß keine Thrombose auf, sie läßt sich auch bei den Gefäßen im direkten Verbrennungsbezirk nicht mit Sicherheit konstatieren, doch soll ihr möglicher Eintritt nach den bisherigen Befunden nicht ausgeschlossen werden.

Regelmäßig waren am epilierten Kaninchenohr Veränderungen an den markhaltigen Nerven zu konstatieren, die wir auch schon nach 12 Stunden konstatieren konnten. Geachtet wurde



vor der Hand nur auf die Veränderungen des Markes; geringerer Wert wurde auf den scheinbaren oder wirklich tropfenförmigen Zerfall des Markes gelegt, solange diese Tropfen den blaßgelblichroten Farbenton (Sudanfärbung) des übrigen Markes zeigten. Als sicheres Degenerationssymptom faßten wir nach Menkeberg und Bethe den Zerfall des Markes zu Ellipsoiden auf. Größeren Wert legten wir bei gleichzeitiger schaumiger Degeneration des Markes, oder Verschwinden desselben auf das Auftreten von mit Sudan leuchtend rotgefärbten Kristalloiden oder Schollen zum Teil in den Zellen des Neurilems, wobei es sich wahrscheinlich um das von Schiff, Stroebe und Mott nachgewiesene „Fett" handelt. Da diese Kristalloide deutliche Doppelbrechung zeigen, so ergibt sich daraus die Tatsache, daß das Myelin sich regressiv zu einem derartigen Lipoidkörper umwandeln kann. Die Degeneration betrifft nicht bloß die feineren gegen die Oberfläche zu ziehenden Nervenfasern, sondern fast stärker die breiteren, mehr tiefer gelegenen Nerven.

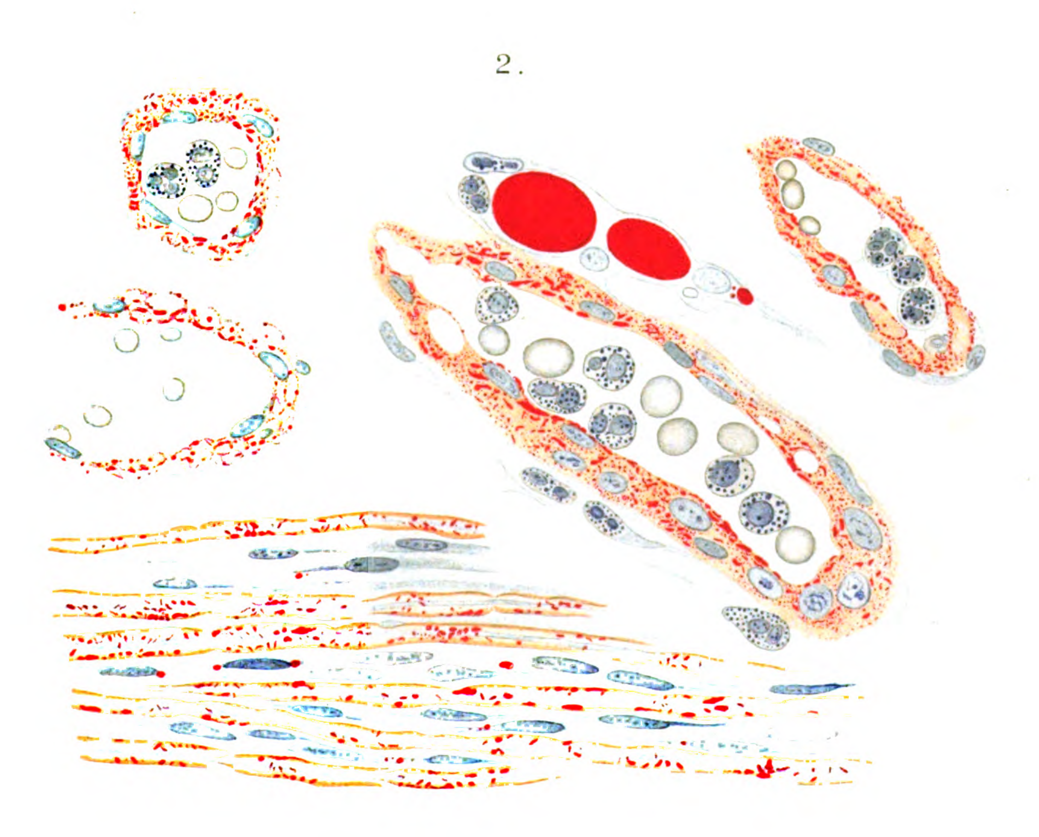
Daß die Degeneration eine traumatische ist, ist wohl zweifellos; nimmt man nicht an, daß durch die Epilation auch große, tiefere Nerven lädiert werden, dann verbleibt nur die Annahme einer von den abgerissenen Nervenenden ausgehenden zentripetalen Degeneration, eine Ansicht, die W. Krause anscheinend an anderem Objekt ausgesprochen hat und die bis jetzt keine weitere Bestätigung gefunden hat. Eine Erklärung für das Zustandekommen der Gefäßveränderung, die auch für einige weitere bereits erhobene Befunde ausreichen würde, wollen wir nach obigem noch nicht versuchen; hervorgehoben sei aber noch einmal, daß die Veränderung sich nicht bei jeder Entzündung findet, also gewiß nicht der Grund für die abnorme Durchlässigkeit der Gefäßwand ist; in den Fällen, wo Lipoid im Protoplasma der Endothelzelle sich findet, bedeutet die Tatsache aber sicherlich eine Änderung im Chemismus der Zelle.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XV.

Fig. 1. Schnitt durch epilierte Menschenhaut (Färbung: Sudan-Hämatoxylin). — Fig. 2. Gefäß- und Nervenveränderung aus epiliertem Kaninchenohr (Färbung: Sudan-Hämatoxylin).

1.

2.



Kreibich: Chemismus der Gefässwand.



Aus der dermatologischen Klinik (Prof. v. Marschalkó) und dem pathologischen Institut (Prof. K. v. Buday) der Universität in Kolozsvár (Klausenburg).

Histologische und experimentelle Studien über den Salvarsantod.[1])

Von

Prof. Dr. **Th. v. Marschalkó**, Vorstand der dermatol. Klinik. und Prof. Dr. **D. Veszprémi**, Adjunkt am patholog. Institut.

Im folgenden wollen wir über die Resultate von Untersuchungen kurz berichten, welche wir zur Klärung des Salvarsantodes angestellt haben.

Es würde zu weit führen und den Rahmen dieser Arbeit zu umfangreich gestalten, wenn wir die umfangreiche Literatur der Todesfälle nach Salvarsan hier aufrollen wollten; das wäre wohl auch eine Arbeit, die wenig Ansprüche auf Genauigkeit erheben könnte, da die Salvarsanliteratur heute schon eine ganz unübersehbare Größe erreicht hat, und ein Teil der publizierten Todesfälle selbst der genauesten Nachforschung entgehen würde, da sie in wenig zugänglichen, zum Teil ganz unzugänglichen Stellen publiziert wurden; auch ist mit Sicherheit anzunehmen, daß ein nicht unbeträchtlicher Teil der Salvarsantodesfälle überhaupt nicht mitgeteilt wurde. Auch würde es dem Zweck dieser Arbeit — durch eigene Untersuchungen, welche in dieser Form noch von niemandem angestellt wurden, die wichtige Frage des Salvarsantodes der Klärung näher zu bringen — wenig dienlich sein, die bisher publizierten Todesfälle nach Salvarsan einzeln einer kritischen Sichtung zu unterwerfen. Deshalb werden wir uns nur auf einige allgemeine

[1]) Nach einem Vortrag, gehalten auf dem Internationalen Dermatologenkongreß in Rom von Prof. v. Marschalkó. Die wesentlichsten Resultate dieser Arbeit sind in Nr. 26, 1912, der Dtsch. Med. Wochenschr. bereits publiziert worden.



Bemerkungen beschränken, und im übrigen verweisen wir auf die Arbeiten von Leredde und Kuenemann,[1]) die sich der Mühe unterzogen haben, die einzelnen publizierten Salvarsantodesfälle zu sammeln und die in der Dezember(1911)-Sitzung der französischen Dermatologischen Gesellschaft über 55, und in der Februar(1912)-Sitzung über weitere 6 Todesfälle referiert haben, welche nach Salvarsan erfolgt sind und publiziert wurden.

Ein Teil der publizierten Todesfälle fällt eo ipso weg und hat mit dem Salvarsan eigentlich gar nichts zu tun. Es handelt sich bei diesen Fällen teils um moribunde Kranke, wo die Salvarsaninjektion — zumeist noch am Anfang der Salvarsanära — als ultimum refugium in Anwendung kam; teils um solche Patienten, welche mit anderen schweren Leiden (Tuberkulosis pulmonum, vorgeschrittene Aortenaneurysma etc.) behaftet waren; bei diesen letzteren kann der Tod, welcher übrigens öfters nicht in unmittelbarem Anschluß an die Injektion, sondern erst später erfolgte, ebensowenig mit dem Salvarsan in Zusammenhang gebracht werden.

Eine zweite Gruppe der Salvarsantodesfälle, welche von Martius[2]) zusammengestellt wurde, verdient bereits erhöhte Aufmerksamkeit. Bei sämtlichen in diese Kategorie gehörenden Fällen (Martius publiziert 18 solche Todesfälle) war eine Erkrankung des Herzens und der großen Gefäße vorhanden. Von diesen 18 Fällen konnte aber Martius den Tod nur in 7 mit der toxischen Wirkung des Salvarsans aufs Herz in Zusammenhang bringen; in 5 Fällen von diesen 7 wies die Sektion den ganzen Priap: Aortitis luetica, Sklerose der Koronaria und Myokarditis resp. Myodegeneratio cordis auf. Dieser Trias bildet also nach Martius eine absolute Kontraindikation gegen Salvarsan, im Gegensatz zu der einfachen, seitens der Herzmuskulatur nicht komplizierter Angina pectoris, welche vom Salvarsan aufs günstigste beeinflußt wird.

Alle die erwähnten Todesfälle fallen aber fast ohne Ausnahme in die erste Periode der Salvarsanära, in die Periode der subkutanen und intramuskulären Injektionen.



[1]) Les accidents du 606. Bullet. de la Société de Dermat. et de Syph. 1911—1912.

[2]) Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 20.



Seitdem aber auf Ehrlichs Wunsch die intravenöse Anwendungsform des Salvarsans die früheren Methoden ganz verdrängt hat, tauchte eine neue, bishin unbekannte Art vom Salvarsantode auf, welche ausschließlich nach intravenöser Anwendung beobachtet wurde, und bei welcher der Tod unter den Symptomen einer Meningitis oder Encephalitis am 3.—6. Tag nach der Infusion erfolgte. Die drei ersten Todesfälle dieser Art wurden von Fischer, Kannengiesser und Almquist[1]) mitgeteilt und auf diese werden wir noch ausführlicher zurückkommen.

Den Anstoß zu unseren Untersuchungen gab ebenfalls ein Todesfall dieser Art, den wir vor einigen Monaten nach einer anderwärts applizierten intravenösen Salvarsaninjektion zu beobachten Gelegenheit hatten. Über den Fall wurde in ärztlichen Fachzeitschriften bisher nichts publiziert, desto ausgiebiger ist aber dieser „Todesfall nach Salvarsan" von der Tagespresse ausgeschlachtet worden.

Die Krankengeschichte des Falles, um deren gefl. Überlassung wir dem Herrn Prof. Jancsó, Direktor der medizinischen Klinik, hier zu Dank verpflichtet sind, ist — kurz — die folgende:

A. T., Dr. juris, 38 Jahre alt, Staatsanwalt. Infektion vor 20 Jahren. Exanthema. Machte damals eine sechswöchentliche Sublimatspritzkur durch; seitdem spezifisch nicht behandelt worden, da angeblich keine Rezidive aufgetreten sind, nur war er etwas abgemagert (Körpergewicht samt Kleidung 60 Kilogramm) und litt hier und da an Kopfschmerzen. Da eine anfangs November 1911 in der hiesigen medizinischen Klinik vorgenommene Untersuchung eine positive Wassermannreaktion ergab, entschloß er sich zu einer intravenösen Salvarsaninjektion. Zu diesem Zwecke fuhr er von seinem Wohnorte — Kolozsvár — zu einem ihm befreundeten Arzt in eine größere Provinzstadt Ungarns. Dieser injizierte ihm am 10. November nachmittags 1 Uhr 0·53 Salvarsan in 220 *ccm* physiologischer NaCl-Lösung, mit Natronlauge vorschriftsgemäß alkalisiert, intravenös. Er wollte ihm ursprünglich die „volle Dosis" 0·6 injizieren, jedoch mißlang der erste Venenstich und ein Teil der Flüssigkeit ging verloren. Der betreffende Kollege hatte alle Kautelen der Asepsis beobachtet, ausgenommen das Frischdestillieren, da er darauf nicht eingerichtet war. Zwei Stunden nach der Infusion stellte sich unter mäßiger Temperaturerhöhung (37·1° C) Übelkeit und Erbrechen ein, das aber bald vorüberging und Patient, der am anderen Morgen durchaus in seinem Amt er-

[1]) Münch. Med. Wochenschr. 22. August 1911.

scheinen wollte, war trotz der Mahnung des Kollegen nicht abzuhalten, vier Stunden nach erfolgter Infusion die Rückreise nach Kolozsvár (über 500 Kilometer Bahnfahrt) anzutreten. Er kam am anderen Morgen an und erkrankte unter schweren Symptomen, Schüttelfrost, Erbrechen und Fieber bis 40° C; sein Zustand verschlechterte sich zusehends, Schüttelfrost und Erbrechen wiederholten sich am 12. und 13. November öfters; am 14. November morgens stellte sich Bewußtlosigkeit ein und der Patient wurde auf die medizinische Klinik des Prof. Jancsó überführt, woselbst er mit folgendem Status aufgenommen wurde: Pat. bewußtlos, hier und da scheint das Bewußtsein auf einige Sekunden zurückzukehren; Temperatur 36.5° C; enge, ganz gleiche Pupillen, Lichtreaktion schwach; Hyperästhesie; gesteigerte Reflexe; Trousseausches Zeichen, Babinskischer Reflex beiderseits positiv; Kernigsches Phänomen; Extremitäten schlaff, Pat. bewegt sich hier und da; Brust- und Bauchorgane normal.

Nachmittag 1½ Uhr stellen sich epileptiforme Krämpfe ein, welche 3 Minuten lang dauerten und bis 8 Uhr abends noch dreimal sich wiederholten; Temperatur 37·2° C. 15. November: Von 8 Uhr abends bis Mittag noch 10 bis 12 epileptiforme Anfälle; vormittags noch Hyperästhesie, gesteigerte Reflexe. Lumbalpunktion: Liquor klar, auf Sulfosalizylsäure starker Niederschlag, unter dem Mikroskop einige Lymphozyten und andere Leukozyten. Nachmittags keine Reflexe mehr auslösbar, Atmung stertorös; Temperatur 39·6° C. Abends 9 Uhr, also 5 Tage nach der Infusion, Exitus.

Der eine von uns (M.) sah den Patienten das erste Mal als er bereits in ultimis war, konnte aber keinen Zweifel haben, daß es sich um einen jener Todesfälle handelte, welche — wie wir bereits erwähnten — zuerst von Fischer, Kannengiesser und Almquist publiziert wurden und wo der Tod einige Tage nach der intravenösen Salvarsaninfusion unter den Symptomen einer Encephalitis eintrat; auch sind wir überzeugt, daß einige Todesfälle der Statistik von Leredde und Kuenemann, sowie der später von Fritz Lesser[1]) publizierte Fall auch in diese Kategorie hinein gehören.

Die Sektion (Prof. Veszpiémi) bestätigte in der Tat unsere Vermutung.

Das Sektionsprotokoll wollen wir in extenso mitteilen.

Abgemagerte männliche Leiche von niederer Gestalt. Hautfarbe im allgemeinen blaß. Rechte Pupille eng, linke von mittlerer Weite. Konjunktiven blaß. In der rechten und linken Ellenbeuge die Stichstelle der Venepunktion mit Heftpflaster bedeckt. In der Lumbalgegend

[1]) Berl. klin. Wochenschr. 1912. Nr. 13.

— in der Mittellinie der Wirbelsäule — die Sichstelle der Lumbalpunktion. Von seite der Haut liegt keine augenfällige Veränderung vor.

Kopfhaut blaß; Schädelgewölbe symmetrisch, seine Wand spongiös. Die Dura mater löst sich leicht; sowohl ihre äußere als auch ihre innere Oberfläche ist glatt. Die Sinus enthalten wenig Blut. Die weichen Hirnhäute sind infolge der gefüllten Venen etwas blutreich, dünn und überall durchsichtig. Bei der Öffnung der Seitenventrikel fällt es auf, daß das Corpus callosum rechterseits auf einer Partie von 5 *cm* Länge dunkelrot, ödematös durchtränkt und innerhalb dieses Gebietes mit punktförmigen Blutungen dicht übersät ist. Die Veränderung betrifft das Corpus callosum in seiner ganzen Dicke und zwar so, daß die Blutungen auch auf der Oberfläche des Ventrikels zu sehen sind. In dem Gehirnventrikel befindet sich wenig reines Liquor. Die Adergeflechte sind rötlichblau. In der rückwärtigen Ecke der seitlichen Ventrikel scheint die untere Wand derselben in dem Gebiete der dem Ammonshorn entsprechenden Erhebung, lebhaft rosenfarben durch, und weist auch einige punktförmige Blutungen auf. Im Querschnitt ist auf beiden Seiten ziemlich symmetrisch das Ammonshorn an der Stelle, wo es in die Fimbria übergeht, mit schwärzlich-roten Blutungen dicht übersät, und von den Blutungen etwas destruiert; auf der linken Seite in stärkerem Maße als auf der rechten. Im unteren Teil des Schläfenlappens weist die Rindensubstanz an ihrer nach den Ganglien der Hirnbasis zu gelegenen Oberfläche, sich ganz bis an die Fossa Sylvii, bzw. bis zum medialen Pol erstreckend, fast in ihrer ganzen Dicke dichte dunkelrote Blutungen auf; sie ist von blutigen Detritusmassen etwas bröckelig. Im medialen Pole kann man auch in der weißen Substanz einige punktförmige Blutungen antreffen. Die Blutungen sind im allgemeinen auf der linken Seite von größerer Ausbreitung und bedeutender. In den Ganglien lateral von Nukleus lenticularis, in der Nachbarschaft des Klaustrums, ferner in der weißen Substanz des Operkulums befinden sich ebenfalls sehr dichte punktförmige Blutungen. In der Nachbarschaft der Blutungen erscheint das Gehirn höchstens etwas ödematös durchtränkt; Erweichung ist gar nirgends anzutreffen. Die Oberfläche der Varolsbrücke scheint unter den weichen Hirnhäuten etwas rötlich durch. Im Querschnitt weist sie an der Peripherie fast parallel zur Oberfläche im Bogen nach 2 Seiten sich erstreckend, mehrere *mm* hämorrhagische Zonen auf, die, wie es bei genauerer Betrachtung scheint — aus dichten punktförmigen — mohnkorngroßen, schwärzlich-roten Blutungen zusammengesetzt sind. Die Blutung erstreckt sich an dem seitlichen Teil der Varolsbrücke in Form eines Infarktus. Im Medulla oblongata und Kleinhirn lassen sich Blutungen mit freiem Auge nicht erkennen.

Herz von mittlerer Größe; Muskulatur etwas schlaff, blaß, bräunlichrot. Auf der Innenfläche der Aorta einige hirsekorn- bis linsengroße gelbliche, fettige Flecke. Die Klappen sind zart, intakt. Der Rand des einen Segels der Bikuspidalklappe ist etwas dicker, die Sehnen sind dünn



und nicht verkürzt. Das Endokardium der linken Kammer weist am Septum je eine mohnkorngroße, bläulichrote Blutung auf.

Die Lungen sind frei; im allgemeinen lufthaltig, die rückwärtigen Partien, besonders in den unteren Lappen, blutreich; ebenda sind beim Betasten bohnen- bis erbsengroße Höcker herauszufühlen. Auf der überaus blutreichen Schnittfläche befinden sich genau so große, mäßig hervorstehende Knochen, die undeutlich begrenzt graulichrot gefärbt, luftleer sind. Die Schleimhaut der Bronchien ist geschwollen, dunkelrot.

Die Schleimhaut des Rachens, der Kehle und der Speiseröhre ist blaß, diejenige der Luftröhre injiziert. Die Follikel der Zungenwurzel sind mittelgroß.

Die Milz ist an einer Stelle mit dem Zwerchfell verwachsen, im allgemeinen ist sie kleiner; ihre Kapsel ist runzlig, Substanz schlaff; die Trabekeln sind deutlicher wahrnehmbar, die Pulpa ist blutarm.

Im Magen wenig dünnflüssiger Inhalt; die Schleimhaut ist in der Gegend des Fundus astartig injiziert. Schleimhaut des Dünn- und Dickdarmes blaß.

Nieren von mittlerer Größe. Ihre Kapsel löst sich leicht, Oberfläche ist glatt, die Substanz etwas blutreicher.

Die Schleimhaut der Harnblase und des Mastdarmes blaß.

Die Leber etwas kleiner; ihr Gewicht beträgt 1160 Gramm. Ihre Oberfläche ist glatt, ihre Ränder sind etwas verdünnt. Die Substanz ist schlaffer wie gewöhnlich, von mittlerem Blutgehalte und dunkler braun gefärbt. Der rechte Lappen enthält einzelne kleine, undeutlich abgegrenzte Partien, deren Zeichnung weniger ausgesprochen ist. Im übrigen läßt sich keine auffallendere Abweichung feststellen. In der Leber konnte man mittels qualitativer Bestimmung noch deutlich Arsen nachweisen (Dr. Issekutz).

Diagnosis: Haemorrhagia punctiformis disseminata, partim confluens cerebri, lobi temporalis, operculi bilateralis et in ponte Varoli, corpore calloso, necnon ad vicinitatem nucleorum lenticularium. Bronchopneumonia lobularis. Ecchymoses pericardii. Atrophia simplex hepatis et lienis.

Behufs mikroskopischer Untersuchung haben wir Stückchen von den verschiedensten Gehirnpartien in Formalin fixiert, in Zelloidin eingebettet und die möglichst feinen (5 μ) Schnitte mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt.

Histologischer Befund.

1. Entsprechend dem makroskopischen Bild sieht man im Gehirn unter dem Mikroskop überall Blutungen von sehr wechselnder Ausdehnung; dieselben bilden teils größere diffuse, unregelmäßig geformte, teils ganz kleine Herde, teils ziehen sie streifenförmig in die Umgebung, mitein-



ander anastomisierend; die dazwischen liegende Hirnsubstanz erscheint ebenfalls mit roten Blutkörperchen durchsetzt. Diese Herde bestehen fast ausschließlich aus gut erhaltenen, noch keinen Zerfall zeigenden roten Blutkörperchen, nur in den größeren finden sich stellenweise spärliche Leukozyten. Was das Verhalten der Hirnsubstanz in diesen hämorrhagischen Bezirken anbelangt, so ist an ihr eine histologisch nachweisbare Veränderung sicher nicht vorhanden. Von Nekrose, eitrigem Zerfall oder auch nur einer ausgesprochenen Erweichung nirgends eine Spur, nur entsprechend der größeren hämorrhagischen Herde und deren Umgebung zeigt die Hirnsubstanz geringe ödematöse Durchtränkung, Auflockerung. Die Ganglienzellen färben sich ganz gut, und zeigen keine nachweisbare Veränderung.

2. Außer diesen Blutungen sind es die Kapillaren und auch etwas größeren Gefäße der Hirnsubstanz, welche sehr auffallende Veränderungen aufweisen. Ein Teil der Kapillaren ist nämlich mit gleichförmigen hyalinen Thromben vollkommen ausgefüllt, welche sich teils lebhaft rosarot, teils mehr violett färben. In diesen Kapillaren finden sich überhaupt keine roten Blutkörperchen. Die größeren Kapillaren und ein Teil der größeren Gefäße weisen eine so hochgradige Stauung auf, daß die roten Blutkörperchen als solche nicht mehr zu erkennen sind, sondern ganz konfluierende Masse bilden, welche sich eigentümlich zinnoberrot färbt, so wie dies bei der Stase zu finden ist. Hier und da setzt sich die Stase in hyaline Thromben fort.

In anderen Gefäßen — darunter in einigen größeren — findet man eine ganz ausgesprochene Wandthrombose. Die Thromben bestehen teils aus hyalinen Massen, welche halbmondförmig an die Gefäßwand anliegen, teils aus Blutplättchen, teils aus diesen und Fibrin, welches ein feines Netz bildet und auch polynukleäre Leukozyten in mehr weniger großer Anzahl enthält. In den zentralen nicht verstopften Partien des Gefäßlumens sieht man überall rote und auch weiße Blutkörperchen. Hier und da findet man auch die Gefäßwand mit in Auswanderung befindlichen polynukleären Leukozyten mehr oder weniger durchsetzt, aber ausschließlich nur bei den thrombotisierten Gefäßen und nur in deren unmittelbarer Umgebung; weiter entfernt findet man nirgends selbständige Leukozytenanhäufungen. Auch fehlt jede Spur einer Nekrose der Hirnsubstanz selbst um die thrombosierten Gefäße herum.

Die perivaskulären Lymphräume sind im Bereich dieser hämorrhagischen Herde oder deren Umgebung mit roten Blutkörperchen zum großen Teil bis zum Strotzen gefüllt; manche enthalten auch hyaline Fibrinmassen.

Es ist interessant, daß auch in jenen Stückchen, welche aus nicht hämorrhagischen Gehirnteilen stammen, ein großer Teil der Gefäße ebenfalls die Zeichen der Stase aufweist, auch sind die Kapillaren zum großen



Teil mit hyalinen Thromben gefüllt, ohne daß Hämorrhagien selbst unter dem Mikroskop nachweisbar wären.

Kurzum: Stase, kapillare Thrombose, Hämorhagien ohne Entzündung charakterisieren das mikroskopische Bild.

Die mikroskopische Untersuchung der anderen Organe, der Lunge, Milz,Niere,Leber und des Magens ergibt überall nur auffallende Hyperämie, welche in der Lunge und Niere hier und da an förmliche Stase grenzt; Thrombosen findet man aber nirgends.

Waren wir schon früher der Meinung, daß diese sog. „Encephalitis"-Todesfälle keinesfalls auf die Rechnung des „Wasserfehlers" zu setzen sind, so haben in unserem Falle der Sektionsbefund sowie die Resultate unserer mikroskopischen Untersuchungen auch wahrscheinlicher gemacht, daß es sich in unserem Falle um die toxische Wirkung des Salvarsans selbst gehandelt hat.

Nach der Krankengeschichte sowie nach dem Sektionsbefund bedarf es wohl keiner weiteren Beweisführung, daß die schweren klinischen Symptome — Bewußtlosigkeit, epileptiforme Anfälle — in unserem Falle durch die in den verschiedensten Gehirnteilen in großer Anzahl entstandenen Blutungen bedingt waren, welche zugleich die bedeutendsten pathologischen Veränderungen bildeten.

Bezüglich dieser Hirnblutungen ist ihre auffallende Symmetrie besonders hervorzuheben. Dieselben finden sich in beiden Hemisphären, wenn auch nicht stets in gleicher Ausdehnung und Intensität, doch stets symmetrisch. Besonders auffallend ist diese Symmetrie im Pons Varoli, wo die Hämorrhagien auf beiden Seiten der Mittellinie ganz regelmäßig und parallel der konvexen Oberfläche in die Tiefe ziehen und sich infarktmäßig ausbreiten. Hierauf legen wir einen besonderen Wert, da es mit ziemlicher Sicherheit dafür spricht, daß die Veränderungen mit dem Hirngefäßsystem in engem Zusammenhang stehen.

Über die Entstehung und näheren Ursachen der Blutungen gibt die mikroskopische Untersuchung Aufschluß. Die in den Hirngefäßen befindlichen teils hyaline — teils Blutplättchen — und Fibrinthrombosen, welche zum Teil Wandthromben sind, zum Teil aber das ganze Gefäßlumen obturieren, bilden solche Zirkulationshindernisse, deren weitere Folgen dann Stauung



und Stase in den übrigen Teilen der Gefäße sind. Diese schwere Zirkulationsstörung bildet nun unserer Meinung nach die unmittelbare Ursache der Gehinblutungen, welche also als kapillare Stauungsblutungen per diapedesin aufzufassen wären.

Dafür spricht der Umstand, daß die Blutung sich oft nur auf die perivaskulären Lymphräume beschränkt, ferner, daß die größeren Herde durch Konfluenz der kleineren mikroskopischen Blutungen entstehen. In unserem Falle sind die einzelnen Phasen der Zirkulationsstörungen, welche als Ursachen und Folgezustände figurieren, so klar ausgeprägt, daß es ganz unbegründet erscheinen müßte, wollten wir die Hirnblutungen auf einen anderen pathologischen Prozeß, namentlich auf Entzündung, Encephalitis zurückführen, zumal Anzeichen von Entzündung, Nekrose und Erweichung — wie erwähnt war — gänzlich fehlen.

Diese Auffassung steht im Widerspruch mit derjenigen jener Autoren, welche Gelegenheit hatten, die Nekroskopie und mikroskopische Untersuchungen an solchen Personen vorzunehmen, welche nach intravenösen Salvarsaninjektionen unter ähnlichen Symptomen, wie unser Staatsanwalt, zugrunde gegangen sind.

In der uns zugänglichen Literatur fanden wir eigentlich nur die erwähnten 3 Fälle von Fischer, Kannengießer und Almquist, welche mit unserem Fall in Parallele zu bringen sind. Die betreffenden Autoren haben je einen Fall von Encephalitis haemorrhagica nach Salvarsaninfusion beschrieben. Bei allen 3 Fällen trat unter ganz ähnlichen klinischen Symptomen, wie Bewußtlosigkeit, hohes Fieber, epileptiforme Krämpfe, Ooma, 4—5 Tage nach der Salvarsaninjektion der Exitus ein. Bei der Sektion fanden sich bei den Fällen von Almquist und Kannengiesser, gerade wie bei unserem Fall, in den verdensten Teilen des Gehirns, in der Rinde, in den Ganglien und am ausgeprägtesten im Pons Varoli Blutungen. Im Fall Fischers vermochte erst die mikroskopische Untersuchung die Blutungen aufzudecken. In den Gefäßen fanden sich teils hyaline Thrombosen (Almquist), teils körnige Fibrinmassen (Kannengiesser). Die Blutungen waren teils herdartig, teils



streifenförmig; die perivaskulären Lymphräume waren mit roten Blutkörperchen and Leukozyten gefüllt, stellenweise haben sie auch hyalines Fibrin enthalten. Was die Veränderungen der Hirnsubstanz selbst anbelangt, so bieten sie nach der Beschreibung nichts Sonderbares und sind keinesfalls von schwerem Charakter. Es sind nur ganz kleine „degenerative" oder nekrotische Herde von mikroskopischer Größe zu sehen, welche von ringförmigen Blutungen umgeben sind; diese Herde liegen aber auch um ein zentral gelegenes Gefäß herum; Kannengiesser betont aber, daß es auch Blutungen ohne jede Degeneration gibt.

Diese Befunde lassen also die Annahme einer Encephalitis keinesfalls für ganz berechtigt erscheinen. Am ehesten könnte noch die Anwesenheit der weißen Blutkörperchen für die Annahme der entzündlichen Natur der Veränderungen herangezogen werden; dieser Befund ist aber erstens nicht konstant, zweitens spielt er neben der großen Menge der Blutungen nur eine untergeordnete Rolle, und wird ganz in den Hintergrund gerückt. Die ungleichmäßige Verteilung der roten und der weißen Blutkörperchen in den thrombosierten Gefäßen, die Anhäufung der Leukozyten ist durchaus nichts ungewöhnliches.

Wir fühlen uns demnach zur Annahme berechtigt, daß die beschriebenen Hirnblutungen, welche im Anschluß an eine intravenöse Salvarsaninjektion entstanden sind, nicht nur in unserem Falle, sondern überhaupt durch die Thrombose der Hirngefäße bedingt werden, und nicht etwa die Folgezustände einer Infektion vorstellen. Es sind also ganz entschieden Zirkulationsstörungen, und keinesfalls entzündliche Vorgänge, welche diesen Blutungen zugrunde liegen.

Die Feststellung dieser Tatsache ist deshalb von prinzipieller Bedeutung, weil hierdurch alle jene Theorien ihre Berechtigung verlieren, welche den unglücklichen Ausgang der mit hohen Dosen vorgenommenen Salvarsaninfusionen nicht der Toxität des Salvarsans zur Last legen. Wir sind um so mehr geneigt, die Veränderungen auf eine schwere Störung der Gehirnzirkulation zurückzuführen, als vom Arsen schon lange fest-



gestellt wurde, daß es ein Blutgift ist, und intravitale kapillare Thrombosen hervorrufen kann. Einen Beweis hierfür liefern die Versuche Heilborns und Silbermanns;[1]) Heinz hat Blutplättchen-Thrombose als Folgezustand beobachtet und nach Alexander[2]) sind sogar die Degenerationen, welche nach Arsenvergiftung in den Nerven und Muskeln auftreten, ebenfalls auf kapillare Thrombosen zurückzuführen.

Tierversuche.

Um jene wichtige Frage, ob es sich in unserem Falle und wohl auch bei den anderen „Encephalitis"-Todesfällen nach Salvarsaninfusionen, in der Tat um die toxische Wirkung des Salvarsans selbst, also um Salvarsanvergiftung gehandelt hat, der Lösung näher zu bringen, haben wir zum Tierexperiment gegriffen, und haben unsere Tierversuche nach 2 Richtungen hin fortgesetzt.

1. Erstens haben wir versucht bei Kaninchen, welche wir zum Versuchstier wählten, durch intravenöse Salvarsaninjektionen eine Vergiftung hervorzurufen, um zu erfahren, ob die klinischen Symptome, der Sektionsbefund und die Resultate der histologischen Untersuchungen eine Ähnlichkeit mit den beim Menschen erhobenen Befunden aufweisen. Die Salvarsanlösung haben wir genau so, wie für den Menschen hergestellt, nur haben wir statt 0·2 : 100 eine 1%ige Lösung genommen, um den Tieren nicht so große Flüssigkeitsmengen, welche diese ev. nicht vertragen hätten, einspritzen zu müssen.

Es ist ganz merkwürdig, daß bisher niemand Versuche gerade nach dieser Richtung hin angestellt hat außer Kochmann,[3]) dem es aber hauptsächlich nur auf die Bestimmung der Toxität des Salvarsans ankam.

Wir haben zuerst einer Anzahl Tiere 0·18—0·15—0·12—0·11 Salvarsan pro Kilo injiziert. Sämtliche Tiere sind zugrunde gegangen; diejenigen, welche 0·15 und mehr pro Kilogramm erhielten, in einigen — spätestens 4 — Stunden, jene welche 0·12 oder 0·11 pro Kilogramm erhielten, in 2—2½ Tagen.

---

[1]) Lubarsch-Ostertag: Ergebnisse. Jahrgang VII. 1900—1901. Hionke: Blutgifte.

[2]) Heinz: Handbuch der experim. Pathologie und Pharmakologie. Band I.

[3]) Münch. med. Wochenschr. 1912. Nr. 1.



Dann haben wir eine Anzahl Tiere mit 0·1 pro Kilogramm injiziert. Bekanntlich hat diese Dosis Hata als die Dosis tolerata für das Kaninchen festgestellt. Von 10 Tieren, welche wir mit dieser Dosis injizierten, starben 5, u. zw. 1 plötzlich, 1 in 3 Stunden, 2 Tiere in $2^1/_2$ Tagen und 1 Tier in 7 Tagen. Einer Anzahl Tiere haben wir weniger als 0·1 pro Kilogramm injiziert (0·08—0·05), diese sind alle am Leben geblieben.

Zu den interessantesten und zugleich für die in der Rede stehende Frage wichtigsten Resultate, haben jene Versuche geführt, bei welchen die Tiere nach der Infusion nicht sofort zu grunde gegangen, sondern $2-2^1/_2$ Tage am Leben geblieben sind. Das waren — wie erwähnt war — jene Tiere, welche 0·11—0·12 Salvarsan pro Kilogramm erhielten, sowie 1 Tier, welches 0·1 erhielt. Diese Tiere starben alle unter denselben oder doch ähnlichen klinischen Symptomen wie der Mensch (Bewußtlosigkeit, Krämpfe) und auch der Sektionsbefund sowie die mikroskopische Untersuchung wies eine genaue Analogie mit den Befunden am Menschen auf. Bei diesem wichtigen Punkt müssen wir etwas länger verweilen. Wir nehmen von unseren Versuchsprotokollen 4 Tiere, welche in diese Kategorie gehören (Nr. 28, 30, 31 und 32), heraus und versuchen die Vergiftungssymptome, Sektions- und mikroskopischen Befund etwas näher zu schildern. Tier Nr. 28 erhielt 0·1, Tier Nr. 30 0·11 und Tiere Nr. 31 und 32 0·12 Salvarsan pro Kilogramm intravenös. Tier Nr. 31 ist in 2 Tagen, die anderen in $2^1/_2$ Tagen nach der Infusion gestorben.

Bei diesen Tieren zeigte sich bereits einige Stunden nach der Infusion, hauptsächlich aber am anderen Tag eine allgemeine Niedergeschlagenheit und Mattigkeit. Die Tiere sind traurig, kauern sich in der Ecke des Zwingers zusammen, essen und trinken nicht. Plötzlich treten ganz unvermittelt vehemente tonisch-klonische Krämpfe auf, welche einer tetanusartigen Starre Platz machen. Die Extremitäten des Tieres sind gestreckt, der Kopf krampfhaft nach rückwärts oder gegen die Seite gehalten; deutlicher Exophthalmus. Bald folgen sehr vehemente klonische Krämpfe hauptsächlich in den Extremitäten. Das Tier kommt von Zeit zu Zeit zu sich, will flüchten, schleppt sich mühsam mit den Vorderfüßen vorwärts, die Hinterfüße, welche starr ausgestreckt sind, nach sich ziehend. Atmung ist sehr beschleunigt. Diesem Anfall folgt eine Pause von mehreren Minuten, während welcher das Tier ganz ruhig ist, dann stößt es ein grelles Schreien aus und ein anderer Krampfanfall beginnt.

Diese Krämpfe sind bei einem Tier früher, beim anderen etwas später aufgetreten, durchschnittlich gegen Ende des zweiten Tages nach der Infusion.

Bei einem anderen Tier hatten sich diese Krampfanfälle erst in längeren Intervallen eingestellt, so daß zwischen den einzelnen Anfällen eine Ruhepause von ev. mehreren Stunden eingeschaltet war; während dieser Pause erholt sich das Tier sichtlich, als wenn ihm nichts fehlen würde, nur ist es in hohem Grade abgemattet und teilnahmslos. Auf periphere Reize (Anblasen, Händeklatschen, Lärm usw.) können die



Anfälle nicht ausgelöst werden. Plötzlich treten aber unter grellem Schreien so intensive klonische Krämpfe auf, daß das Tier sich förmlich kugelt; diesem Anfall folgt die Erstarrung, bis plötzlich unter totaler Erschlaffung sämtlicher Muskeln Stillstand der Respiration und Exitus erfolgt.

Sektionsbefund. Bei der Sektion fand sich eine mehr weniger hochgradige Hyperämie der Meningen, der weichen Häute. Bei einigen (Tier 31) sieht man schon makroskopisch in der Gegend des Pedunkulus, oberhalb des Kleinhirns, kleinste Blutungen in der weichen Haut. Auf der Schnittfläche der verschiedenen Teile des Gehirns sind schon makroskopisch erkennbare, doch äußerst winzige Blutungen vorhanden, welche kleiner wie Nadelstiche sind; solche sind hauptsächlich in den Ganglien der Hirnbasis, hier und da in der Großhirnrinde, dann in der größten Anzahl im Pons und Kleinhirn zu finden. Bei einigen Tieren, besonders bei denjenigen, welche zuerst untersucht worden sind, konnten wir anfangs mit freiem Auge nicht sicher entscheiden, ob es sich bei den winzigen Punkten in der Tat um Blutungen handelt und unsere Vermutung wurde erst durch die mikroskopische Untersuchung bestätigt; bei einigen (Tiere 30, 32) konnten wir aber schon die Blutungen als solche auch mit freiem Auge sicher erkennen.

In der Hirnsubstanz fanden wir bei keinem Tiere Zeichen der Erweichung.

Außer dem Gehirn konnten wir bei einzelnen Tieren auch auf der Pleura und dem Perikard hier und da kleine, mohn- bis hirsekorngroße Blutungen finden, aber nur in sehr kleiner Anzahl.

Sonst zeigten die Organe außer Hyperämie keine auffallendere Veränderung.

Mikroskpischer Befund. Bei der mikroskopischen Untersuchung der Hirnstücke — welche wir ebenso behandelt und gefärbt haben, wie unser menschliches Material — fallen vor allem die Blutungen auf, welche hier und da ziemliche Größe erreichen. so daß die Hirsubstanz auf diesen Stellen auch eine Destruktion zeigt. Dieselben sind ebenso in der Rinde wie in der weißen Substanz zu finden. Hier und da sind die Blutungen ringförmig, in der Mitte ein mit hyalinem Gerinnsel verstopftes Kapillargefäß. In den Gefäßen findet man eine derartige Anhäufung von roten Blutkörperchen, daß dieselben einzeln als solche nicht mehr unterschieden werden können, sondern die Blutsäule eine homogene Masse bildet. Die Endothelzellen sind geschwollen, die roten Blutkörperchen hier und da in Zerfall begriffen. Die perivaskulären Lymphräume sind erweitert, mit roten Blutkörperchen bis zum Strotzen gefüllt; hier und da ist auch die umgebende Hirnsubstanz mit eingedrungenen roten Blutkörperchen gesprengt.

In anderen Gefäßen sind teils hyaline, teils körnige Thromben zu finden, welche zum Teil halbmondförmig oder sichelartig an die Gefäßwand anliegen, zum großen Teil aber — hauptsächlich die Kapillaren — ganz obliterieren. Die meisten Blutungen haben wir mittels Mikroskop



gefunden im Kleinhirn, in den Hämisphären, manchmal in den Ammonhörnern und hauptsächlich im Pons Varoli.

Wir wollen separat erwähnen, daß das Gehirn jener Tiere, welche pro Kilogramm 0·15—0·18 Salvarsan intravenös erhielten und welche paar Stunden nachher starben (Tier 33, 34, 35), auch nicht frei von jeder Veränderung gefunden wurde. Die mikroskopische Untersuchung deckte bei diesen ebenfalls von seite der Hirngefäße genug schwere Veränderungen auf. So z. B. findet man an einzelnen Stellen der verschiedenen Gehirnpartien stammenden Schnitte einen Teil der Gefäße mit randständigen, halbmondförmigen. in violettem Ton gefärbten hyalinen Thromben halb verstopft; die Endothelzellen sind geschwollen; in anderen Gefäßen findet man ausgesprochene Stase, welche sich in obturierendem Thrombus fortsetzt. Um einzelne solcher mit hyalinen Thromben gefüllten Kapillare herum findet man mikroskopische Blutungen.

Bei starker Vergrößerung sieht man deutlich, daß die roten Blutkörperchen die Grenzen der Lymphräume überschreiten.

Die Ganglienzellen sind schön färbbar; die Nervensubstanz sowie Neuroglia zeigt nirgends auffallendere Veränderung.

Diesen Teil unserer Tierversuche können wir also mit folgenden Sätzen schließen:

1. Die von Hata seinerzeit für das Kaninchen festgestellte Dosis tolerata des Salvarsans, 0·1 pro Kilogramm Körpergewicht, ist entschieden viel zu groß. Nach Kochmann stellt dies sogar schon die Dosis laetalis dar, und von 10 Kaninchen, welchen wir 0·1 pro Kilogramm injizierten, starben — wie wir sahen — 5, also die Hälfte.

2. Alle Tiere, welche auch nur etwas über 0·1 pro Kilogramm erhielten, starben ausnahmslos, und zwar jene, welche 0·15 und mehr pro Kilogramm erhielten, in einigen Stunden; jene, welche nur 0·11—0·12 pro Kilogramm bekamen, in 2—2½ Tagen.

Diese letztgenannten Tiere starben aber — wie wir sahen — unter denselben oder doch ähnlichen klinischen Symptomen wie der Mensch (Bewußtlosigkeit, Krämpfe), und auch der Sektionsbefund wie die mikroskopische Untersuchung wiesen eine genaue Analogie mit den Befunden am Menschen auf. Wir fanden genau dieselben punktförmigen Blutungen, hauptsächlich an der Gehirnbasis, und mikroskopisch dasselbe Bild: Stase, hyaline Thrombose und Hämorrhagien ohne Entzündung.

Ja sogar bei den Tieren, welche 0·15 und mehr pro Kilogramm erhielten und welche in einigen Stunden starben, waren diese Veränderungen teilweise schon ganz gut angedeutet.

Es ist uns also gelungen, bei Kaninchen durch intravenöse Einverleibung hoher Dosen von Salvarsan ungefähr dieselben Vergiftungssymptome hervorzurufen, wie wir sie beim Menschen sahen. Da außerdem die pathologischen (makro- und mikroskopischen) Veränderungen sich beim Menschen und Tier ebenfalls so ziemlich decken, so erscheint die Annahme berechtigt, daß es sich bei den erwähnten „Encephalitis"-Todesfällen beim Menschen ebenfalls um Salvarsanvergiftung gehandelt hat.

2. Der zweite Teil unserer Tierversuche bezweckte die Klärung der Frage: Inwiefern ist die zuerst von Wechselmann supponierte Annahme berechtigt, daß die Toxizität des Salvarsans durch im destillierten Wasser enthaltene, wenn auch abgetötete Bakterienleiber erhöht wird, und in welchem Maß? Mit anderen Worten: Besteht der sog. Wasserfehler zu Recht?

Wir waren anfänglich nach unseren klinischen Erfahrungen Anhänger der Wechselmannschen Hypothese, da wir nach Einführung des Frischdestillierens eine Zeitlang fast gar keine Reaktionen nach Salvarsaninfusionen gesehen haben. Unser Enthusiasmus ließ allerdings bedeutend nach, als wir später trotz Frischdestillierens auch dort stärkere Reaktionen nach Salvarsaninfusionen erlebten, wo wir sie gar nicht erwarteten, also nicht nur bei rezenten, in voller Eruption sich befindenden, noch nicht behandelten Syphilisfällen.

Alles das machte uns, im Gegensatz zu unserer anfangs gepflogenen Ansicht schon früher klar, daß die Nebenerscheinungen nach Salvarsaninfusionen keinesfalls immer und nur zum Teil vom Salvarsan selbst unabhängig sind, sondern Vergiftungserscheinungen vorstellen, welche zum großen Teil ihm selbst eigen sind. Als wir daher über die „Encephalitis"-Todesfälle lasen, konnten wir keinen Zweifel hegen, daß der Wasserfehler damit nichts zu tun hat.

Um so wichtiger erschien es uns also, zu untersuchen, ob für die Theorie von den Bakterienleichen auch ein experimenteller Beleg erbracht werden könne.

An diese Frage sind Yakimoff und Mm. Kohl-Yakimoff[1]) im Ehrlichschen Institut herangetreten. Sie fanden — wie bekannt —

[1]) Münch. med. Wochenschr. 1911. Nr. 49.



daß Koli-Endotoxine schon in ganz geringen Mengen die Toxizität des Salvarsans mehr als doppelt erhöhen (weiße Mäuse); ganz enorm wird diese Erhöhung, wenn die Tiere zuvor mit Trypanosomen infiziert waren. Sie haben auch mit anderen pathogenen Keimen, mit mehr weniger ähnlichem Resultat experimentiert.

Wir können aber leider diese, sonst äußerst interessanten Befunde für die in Rede stehende Frage nicht für entscheidend halten, da die Autoren mit pathogenen Bakterien arbeiteten. Wir meinen aber, daß man zur Entscheidung der Frage, ob die im destillierten Wasser gedeihenden Keime auch nach ihrer Abtötung die Toxizität des Salvarsans zu erhöhen vermögen, zum Tierexperiment ebenfalls nur solche Keime — also Wasserbakterien — verwenden darf.

Zu diesem Zwecke haben wir von den 10 Apotheken Kolozsvárs ganz unvermutet käufliches destilliertes Wasser bezogen und die einzelnen Wässer zuerst auf ihren Bakteriengehalt (nur quantitativ) untersucht. Wir fanden 3 Wässer (darunter das von der Universitätsapotheke) so ziemlich steril, die anderen sieben waren aber mehr oder weniger mit Bakterien verunreinigt. Wir wählten nun dasjenige Wasser, das die meisten Keime enthielt — etwa 230.000 Kulturen in 1 *ccm* — zu unseren weiteren Versuchen, indem wir teils dieses Wasser (Wasser Nr. V) resp. dessen Zentrifugat, teils davon angelegte $2^1/_2$tägige Bouillonkulturen (10% Aufschwemmung mit 0·5% NaCl-Lösung), beide zuerst gut (wenigstens $^1/_2$ Stunde) aufgekocht, allein oder mit Salvarsan den Tieren in die Ohrvenen spritzten. Die Salvarsanlösung haben wir genau so hergestellt wie früher, nur haben wir statt frischdestilliertem Wasser das verunreinigte (Wasser Nr .V) resp. die 10%ige Bouillonkulturaufschwemmung benützt.

Diese Versuche ergaben folgende Resultate:

1. Weder das verunreinigte Wasser (resp. sein Zentrifugat) noch die Emulsion der Bouillonkulturen übten allein ohne Salvarsan irgendwelche toxische Wirkung aus. Die Tiere vertrugen selbst hohe Dosen (bis 10 *ccm* pro Kilogramm vom Wasser oder der Aufschwemmung) ganz anstandslos, selbst ohne Fieber und blieben alle am Leben.

2. Auf Wasser (Nr. V) resp. Aufschwemmuug und Salvarsan reagierten die Tiere folgendermaßen:

a) Alle Tiere, welche weniger als 0·08 Salvarsan pro Kilogramm im verunreinigten Wasser resp. in der Aufschwemmung erhielten, blieben ausnahmslos am Leben.



b) Unter 5 Tieren, welche 0·08 pro Kilogramm erhielten, gingen 4 ein, u. zw. 1 sofort (Kunstfehler), 2 nach einigen Stunden, 1 nach einigen Tagen; die Kontrolltiere blieben alle am Leben.

Wir registrieren diese Tatsachen, welche für den einen von uns (M.) eine Enttäuschung waren. Wir sehen nämlich, daß die Endotoxine der banalen Wasserbakterien die Toxizität des Salvarsans nur so minimal erhöht haben, daß ihnen eine praktische Bedeutung nicht zukommen kann.

Nichtsdestoweniger halten wir Wechselmanns Postulat bezüglich des Frischdestillierens auch weiterhin zu befolgen, nachdem es durch die klinischen Erfahrungen eine gewisse Stütze erhalten hat; und wenngleich die Theorie von den Bakterienleichen nicht mehr aufrechterhalten werden kann, so muß man doch annehmen, daß die guten Resultate, welche die meisten Autoren mit dem Frischdestillieren erzielt haben, doch in einem kausalen Nexus miteinander stehen, wenngleich eine genügende Erklärung dieser Tatsache vorderhand noch fehlt.

Wenn wir nun einige epikritische Bemerkungen daran knüpfen, so müssen wir vor allem ganz offen erklären, daß uns auch der erwähnte Todesfall nicht im mindesten in jener Überzeugung schwankend machen konnte, der der eine von uns (M.) schon öfters auch vor der Öffentlichkeit Ausdruck gegeben hat, daß man sich nämlich eine moderne Syphilisbehandlung ohne Salvarsan gar nicht mehr vorstellen kann.

Jener Todesfall, sowie die anderen „Encephalitis"-Todesfälle nach Salvarsan beweisen für uns nur so viel, daß ein Mittel, das so mächtige Heilwirkung entfaltet, nicht indifferent für den Organismus sein kann, somit bei seiner Anwendung mehr Vorsicht und insbesondere viel vorsichtigere Dosierung geboten ist, als dies jetzt fast allenthalben geschieht; geboten ganz besonders bei der intravenösen und hauptsächlich bei der erstmaligen Anwendung.

Der Fehler lag darin, daß man für das Mißlingen der Sterilisatio magna nicht deren Unmöglichkeit überhaupt — wenigstens in den meisten Fällen — sondern die zu kleinen

Dosen beschuldigte. Man hatte aber vergessen, daß es einen ganz gewaltigen Unterschied bezüglich der Intoxikationsgefahr macht, ob man das Mittel intramuskulär oder intravenös anwendet; vergessen, daß jeder Arzt, der nicht in der Lage war, das Salvarsan seinerzeit in Kliniken und Hospitälern vorsichtig zu erproben — das sind also wohl die meisten — wenn er das Salvarsan anwendet, bezüglich der Dosierung auf die Publikationen anderer, mehr Erfahrener, angewiesen ist; und wenn er da von sehr vornehmen Autoren erfährt, daß man das Salvarsan ohne Bedenken in Dosen von 0·5—0·6 intravenös geben und die Infusionen in ganz kurzen Intervallen öfters wiederholen kann, dann soll man sich nicht wundern, wenn er ganz ruhig zur „vollen Dose" greift und dies seinen Patienten intravenös injiziert, in dem sicheren Glauben, daß, falls nur die nötigen Kautelen bezüglich der Asepsis usw. bei der Operation eingehalten werden, das Salvarsan selbst kein Unheil anstiften kann.

Unter solchen Umständen war es unausbleiblich, daß es zu schweren Vergiftungen und auch zu Todesfällen gekommen ist; wie auch in unserem Falle, wo der Patient, der samt Kleidern kaum 60 Kilogramm wog, 0·6 resp. 0·53 Salvarsan intravenös erhielt; leider genügte diese Menge auch, um eine tödliche Vergiftung hervorzurufen.

Will man aber in Zukunft solche Todesfälle womöglich ganz vermeiden, so muß die Dosierung — besonders die Anfangsdose — viel vorsichtiger durchgeführt werden.

Ich (M.) meinerseits muß entschieden daran festhalten, daß die Dosis tolerata des Salvarsans beim Menschen, so wie sie anfangs festgestellt wurde, 0·01 pro Kilogramm — wenigstens für die intravenöse Anwendung — viel zu hoch ist; außerdem stehen Körpergewicht und Widerstandsfähigkeit des Organismus nicht immer in geradem Verhältnis zu einander.

Ich habe vom Anfang an die Dosis 0·005 pro Kilogramm bei meinen intravenösen Salvarsaninjektionen nur selten überschritten; diesem Umstande habe ich es zu verdanken, daß ich unter weit mehr als 2000 Infusionen keinen Todesfall zu

verzeichnen habe und außer einem schweren Vergiftungsfall[1]) keine besorgniserregenden Intoxikationen erlebte, obwohl meine Heilresultate nicht hinter denen anderer Autoren zurückbleiben dürften, welche mit viel größeren Dosen operierten.

Ich habe nämlich diese vorsichtige Dosierung nur anfangs aus Vorsicht, später schon aus Überzeugung befolgt, denn nach meinen Erfahrungen bestreite ich entschieden, daß einmalige hohe Dosen wirksamer sind als — ev. öfters wiederholte — kleinere, ja sogar, daß man mit einer kleineren Dose — wenigstens in den meisten Fällen — nicht denselben Affekt erreichen könnte — nur ohne Gefahr der Intoxikation — wie mit einer großen.

Ich kann hierfür *auch Belege* beibringen. Gleich anderen Autoren habe ich auch schon mehrere Fälle, wo mir bei ganz rezenten Sklerosen mit stets positivem Spirochaetenbefund, aber meist noch ganz negativer *Wassermann*reaktion die Kupierung der Krankheit scheinbar gelungen ist. Wenn ich nur diejenigen Fälle rechne, welche wir seit $^1/_2$—$1^1/_2$ Jahren in Evidenz hatten, so ist ihre Anzahl bereits 21. Alle diese Fälle sind absolut frei von jeder Erscheinung geblieben und zeigen alle stets negative *Wassermann*reaktion. Die meisten dieser Fälle sind meinem, schon gleich vom Anfang der Salvarsanära befolgtem Prinzipe gemäß, mit Salvarsan + Hg, einige aber mit Salvarsan allein behandelt worden. *Kein einziger dieser Patienten erhielt aber mehr als 0·3, höchstens 0·4 Salvarsan intravenös*, u. zw. neun nur eine einzige Injektion; von diesen sechs Salvarsan + Hg, drei Salvarsan allein.

Also in den seltenen Fällen, wo man Kupierung erzielen kann, kann man dies auch mit einer kleineren Dose von Salvarsan erreichen.

Wenn man nach der *Pathogenese der Gehirnblutungen* fragt, so können wir darauf eine bestimmte Antwort nicht geben. Man könnte sich die Frage so vorstellen, daß das im Blut kreisende Salvarsan die Endothelzellen schädigt, eine spastische Kontraktion der Gefäße auslöst, deren weitere Folgen Stauung, Stase, Anhäufung von Blutblättchen,

[1]) cf. Deutsche med. Wochenschr. 1911. Nr. 37.

Thrombose und Blutungen sind; diese Blutungen wären also — wie bereits erwähnt war — als Stauungsblutungen per diapedesin aufzufassen. Es ist aber nicht von der Hand zu weisen, daß eine Beschädigung der Blutkörperchen ebenfalls zur Thrombose beiträgt. Wir müssen aber betonen, daß das nur Hypothesen sind; unsere Kenntnisse über das weitere Schicksal des Salvarsans im Körper sind noch viel zu mangelhaft, als daß man sich über die Pathogenese dieser Blutungen nach Salvarsanintoxikationen bestimmter äußern könnte; die Tatsache, daß sie vorhanden sind, steht fest.

Ebensowenig können wir nach unseren Untersuchungen eine bestimmte Antwort bezüglich der Neurotropie des Salvarsans geben. Die Tatsache, daß gröbere Veränderungen der Nervensubstanz an unseren Präparaten fehlen, spricht eher gegen die Neurotropie als dafür. Auch sind in unserem Fall — wie schon erwähnt war — alle klinischen Symptome durch die Blutungen ganz gut zu erklären; und daß ein im Blut kreisendes toxisches Agens in erster Reihe die Hirngefäße in Mitleidenschaft zieht, kann man sich ebenfalls sehr leicht vorstellen. Andererseits darf man aber nicht vergessen, daß wir von den gewiß sehr subtilen Veränderungen der Nervensubstanz vorderhand auch nach sicheren Nervengiften sehr wenig wissen; und vom Arsen haben wir bereits erwähnt, daß es kein Nervengift, sondern ein Blutgift ist. Freilich kann man hier noch die Frage aufwerfen, ob im Salvarsan nur das Arsen und nicht ev. auch die anderen Komponente eine toxische Wirkung entfalten können.

Daß das unrichtige Verhalten der Patienten nach der intravenösen Injektion viel Unheil anstiften kann, steht außer Zweifel. Exz. Ehrlich hat besonders die lange Eisenbahnfahrt unmittelbar nach der Infusion als ein Trauma schlimmster Art hingestellt und in unserem Falle dürfte dies sicherlich auch zum unglücklichen Ausgang beigetragen haben. Wir waren ja von jeher gegen die ambulanten intravenösen Injektionen von Salversan, jetzt bin ich es noch mehr; absolute Ruhe, wenigstens für die nächsten Stunden nach der Infusion und sorgfältige ärztliche Aufsicht sind unerläßliche

Bedingungen, wenn man die Gefahren der Salvarsaninfusionen auf ein Minimum reduzieren will.

Wir siud ans Ende unserer Erörterungen angelangt. Wir denken, daß uns wohl niemand den Vorwurf machen kann, daß wir nicht bemüht waren, ganz objektiv zu sein. Je aufrichtiger man aber das Salvarsan schätzt, desto mehr muß man unserer Ansicht nach endlich mit jener Vogel Strauß-Politik brechen, welche, statt objektiv bemüht zu sein, den wahren Grund jener Todesfälle aufzudecken, um sie dann vermeiden zu können, ihre Ursachen in allerlei Nebenumständen sucht. Sie ist hauptsächlich Schuld daran, daß das Mißtrauen, das gegen dieses sonst so wunderbare Mittel in gewissen ärztlichen Kreisen herrscht, in stetem Zunehmen begriffen ist.

Nur, wenn man durch objektive Arbeit in weiteren ärztlichen Kreisen die Überzeugung erweckt, daß man keinen Grund hat, bei diesen Fällen nicht von einer Salvarsanvergiftung zu sprechen, ebenso wie man von einer Quecksilbervergiftung spricht, um so mehr, als man durch vorsichtige Dosierung diese toxischen Wirkungen sehr gut vermeiden kann, ohne auf die eklatante Heilwirkung des Mittels verzichten zu müssen, nur dann wird jenes jetzt scheinbar berechtigte Mißtrauen der Ärzte weichen, was — wir können es aus voller Überzeugung sagen — im Interesse der gesamten leidenden Menschheit liegt.

Zusammenfassung.

Die sog. Encephalitis-Todesfälle nach Salvarsaninfusionen sind durch die toxische Wirkung des Mittels selbst bedingt, da man bei Tieren durch intravenöse Injektionen von Salvarsan ebensolche Vergiftungen hervorrufen kann, bei welchen sowohl das klinische Bild wie auch die pathologischen Veränderungen sich mit den beim Menschen erhobenen Befunden ziemlich genau decken. Es handelt sich bei diesen Vergiftungen um keine eigentliche Entzündung, sondern um multiple Hämorrhagien im Gehirn, hervorgerufen durch Stau-



ung, Stase und Gefäßthrombosen; alle klinischen Symptome (Bewußtlosigkeit, epileptiforme Krämpfe usw.) sind durch diese Blutungen zu erklären; eine größere Veränderung der Nervensubstanz fehlt sicher.

Der sog. Wasserfehler spielt bei diesen Intoxikationen keine Rolle; die Toxizität des Salvarsans bleibt im Tierexperiment selbst durch sehr hohe Dosen von Wasserbakterien-Endotoxinen fast ganz unbeeinflußt; vielmehr scheint diesen Vergiftungen eine zu hohe und unvorsichtige Dosierung zugrunde zu liegen, um so mehr, als die Grenze der Dosis tolerata des Salvarsans auch bei Tieren tiefer liegt, als dies anfangs behauptet wurde.

Es ist demnach dringend geboten, zu kleineren, vorsichtigeren Dosen überzugehen, besonders bei den erstmaligen intravenösen Infusionen. Dies ist um so leichter zu bewerkstelligen, als wir mit — ev. öfters wiederholten — kleineren Dosen ganz dieselbe Heilwirkung bei der Syphilis erzielen können — nur ohne Gefahr der Intoxikation — wie mit einmaligen oder wiederholten hohen Dosen; sogar die Kupierung ist nach einmaligen kleinen Dosen ebenso möglich, wenn nur die anderen Bedingungen hierfür günstig sind.

Nur auf diese Weise wird es möglich sein, das Vertrauen zu diesem Antisyphilitikum von unübertrefflicher Heilwirkung wieder ganz herzustellen.

Aus der Abteilung für Hautkrankheiten und Syphilis der Wiener allgem. Poliklinik (Vorstand: Prof. Dr. G. Nobl).

Trichostasis spinulosa.

Von

Prof. Dr. **G. Nobl.**

(Hiezu Taf. XVI u. XVII.)

Mit der vorläufigen Definition als: stachelförmige Haarstauung, möchte ich die morphologischen und genetischen Beziehungen eines Follikularzustandes andeuten, der, soweit meine Orientierung reicht, bisher keine literarische Berücksichtigung erfuhr und auch sonst kaum das fachmännische Interesse beschäftigt haben dürfte. In dieser Vermutung wurde ich namentlich am internationalen Dermatologenkongreß (Rom April 1912) bestärkt, wo die von mir demonstrierten Moulagen und histologischen Präparate des hier beschriebenen ersten Falles als Testobjekte einer nicht näher geläufigen follikularen Veränderung angesprochen wurden. Dennoch scheint es sich hiebei keineswegs um ein seltenes Verkommnis zu handeln, da selbst das bescheidene Material meiner Abteilung bei darauf gerichteter Aufmerksamkeit im Verlaufe weniger Monate 6 mal zur Erhebung des Befundes Gelegenheit bot. Mit dem Ausweis dieser Beobachtungen sollen zunächst nur die klinischen und histologischen Wesenszüge der unscheinbaren und meist nur in Nebenbefunden zufällig verfolgten Anomalie festgehalten werden, über deren Entstehungsart erst die gehäuftere Beobachtung der einzelnen Entwicklungsstufen den erwünschten genaueren Aufschluß gewähren dürfte.

Der erste Befund war an einem 24j. Beamten zu erheben, der anfangs Februar 1912 mit venerischen Papillomen an der Abteilung in Behandlung stand.

Eine seither hinzugetretene blennorrhoische Infektion ermöglicht bis heute die dauernde Verfolgung des Hautzustandes. Aus der Vorgeschichte

des Kranken weisen keinerlei Daten auf die Entstehung des Follikularprozesses hin, der im übrigen seitens des Patienten trotz seiner augenfälligen Beschaffenheit völlig unbeachtet blieb.

Bei flüchtiger Betrachtung der allgemeinen Decke sind keine nennenswerten Veränderungen festzustellen. Das Kapilitium zeigt in der Scheitel- und Hinterhauptgegend einen dichten Bestand kräftiger, schwarzer Haare. Das Stirnhaar ist durch seborrhoisches Defluvium einer starken Lichtung unterworfen. Brauen, Wimpern und Schnurrbarthaare von normaler Fügung und Qualität. Die Gesichtshaut blaß, glatt, geschmeidig. Die Iris von brauner Farbe, das Gebiß von normaler Entwicklung und gesunder Beschaffenheit. Die Körperoberfläche zeigt von den Scham- und Achselhaaren abgesehen, eine nur spärliche Behaarung. Selbst an den Streckflächen der Extremitäten ist ein nur schütterer Besatz zu verfolgen. Die Follikeln zeigen weder hier noch in anderen Körperregionen ein stärkeres Hervortreten oder namhafteren Hornbesatz. Die Nägel an Fingern und Zehen glatt, glänzend, normal konfiguriert. Das Nagelbett frei von hyperkeratotischen Veränderungen.

Die genauere Inspektion lehrt nun, daß die Haut des Stammes, und zwar hauptsächlichst über den seitlichen Thoraxanteilen, der unteren Brustappertur, am Bauch bis in Nabelhöhe, ferner in der Schultergegend und am Rücken, in der Umgebung des Skapularwinkels, in symmetrischer Anordnung von eben noch sichtbaren, das Hautniveau nur etwas überragenden dunkel gefärbten, komedoähnlichen Stacheln besetzt erscheint. Es handelt sich um 1 bis 1½ *mm* über das sonst vollkommen glatte, normal gefärbte Integument der Umgebung hervortretende, in feinste geschmeidige und biegsame Spitzen auslaufende Gebilde von schwarzer, bräunlicher bis dunkelgelber Färbung. Diese in toto haarähnlich weichen und elastischen filiformen Dorne alternieren in irregulärer Folge mit kürzeren, mehr stumpf zulaufenden, stecknadeldicken und breiteren Walzen. Alle diese Stacheln haben einen follikularen Standort. Die Follikelmündung zeigt mit freiem Auge völlig normale Beschaffenheit. Beim Darüberstreichen ist kein merkliches Hervortreten der Einstülpungen zu vermerken. In bezug auf Anordnung, Verteilung und Dichte der Stacheln in den einzelnen Hautbezirken, sind gewisse Unterschiede festzustellen. So sieht man an der Brust- und Bauchgegend, ebenso auch oberhalb der Hüften fast den gesamten Follikularbestand mit den dünneren spitz, haarförmig zulaufenden, bis 1½ *mm* langen Stacheln besetzt. Diese führen in ihren Reihen vielfach auch solche Formen, die von der verjüngten Spitze an noch ein dünnstes, nur bei geeigneter Beleuchtung sichtbares 3—6 *mm* langes Haar verfolgen lassen. Zwischen eingestreut sind auch hier noch einzelne normale, bis 12 *mm* lange Haare zu bemerken. Gelegentlich sieht man stellenweise aus einer gemeinsamen Follikularöffnung 2 Haare heraustreten. Im Durchschnitt ist die Zahl der im Quadratzentimeter eingelassenen Dorne mit 12—14 zu bewerten. Über den Schultern sind die schwärzlich verfärbten kürzeren und dickeren Stacheln, die feiner ausgezogenen helleren Gebilde und die in dünnsten

Haaren endenden Gebilde bis zu 18 und 20 in ein Quadratzentimeter Hautterrain eingeordnet. Zu bemerken wäre noch, daß diese Follikularfortsätze fest in ihren Einpflanzungsstellen haften und weder durch Reibung, noch mit dem kratzenden Fingernagel zu entfernen sind. Werden sie mit dem scharfen Löffel ausgehoben, so bleiben trichterförmige, gelegentlich auch leicht blutende Defekte zurück. Versucht man mittels Pinzette die Dornen auszuziehen, so gelingt dies vielfach nicht. Wo sie dennoch dem Zuge folgen, sieht man die entsprechende Follikularmündung als mächtig erweiterte runde Lücke bloßgelegt. Dem Pinzettenzuge weichen mitunter auch die von Haaren perforierten Kegel, wenn man diese knapp an der Follikularmündung faßt, zumeist jedoch gelingt auf diese Weise nur das Ausreißen des Stachels, während das denselben durchziehende Haar fest in dem Follikel haften bleibt.

Der Stachelbesatz ist in den angeführten Hautgebieten keineswegs auf scharf umschriebene Bezirke beschränkt, sondern verliert sich ganz allmählich in weit ausgebreiteten Nachbarregionen. So sieht man noch in der Unterbauchgegend, ferner von der Schulter auf die Infraklavikularregion übergreifend und auch auf das obere Armdrittel sich erstreckend, den normalen Haarbesatz mit stacheligen Gebilden reichlich alternieren.

Im mikroskopischen Bilde entspricht den mit scharfem Löffel ausgehobenen, in Glyzerin konservierten Stacheln ein ganz merkwürdiger Befund, der bei der Untersuchung von mehr als 300, den verschiedensten Hautgebieten entlehnten Gebilden in auffälliger Übereinstimmung wiederkehrt. Die ausgekratzten Dorne präsentieren sich als garbenförmig vereinte Bündel wohl differenzierter Haare, die in der Zahl von 10 bis 40 durch breite Hornhüllen walzen- und spindelförmig zuzammengehalten werden. (Fig. 1.)

Die Länge dieser Haarbüschel schwankt zwischen 1·2 und 2·4 *mm*, wobei die einzelnen Fäden in ihrem Längsmaß um 0·034 bis 0·17 *mm* differieren. Der von den Hornlamellen freie suprafollikulare Anteil der Bündel erreicht eine Länge von 0·6—1·0 *mm*, während das Maß der im Follikel steckenden bzw. von den verhornten Zellverbänden umgebenen proximalen Abschnitte zwischen 0·7 bis 1·3 *mm* schwankt. Die Garbenbreite läßt sich mit 0·3 bis 0·8 *mm* bewerten, welches Maß von der Summe der Haare und der lockereren oder festeren Fügung der Hornhüllen abhängig ist. Die gleich Pinselhaaren aneinander gelegten Elemente enden im Follikel allenthalben in gleicher Höhe, hie und da sieht man aber auch einzelne der Haare um 0·1 bis 0·15 *mm* tiefer gegen den Follikulargrund vordringen. Die pinselähnliche Gruppierung der Fäden ist auch in dem parallelen Lauf der Schäfte und der leichten Ausbiegung der Spitzen ausgedrückt. Die an der Büschelformation beteiligten einzelnen Fäden sind 1·7 bis 2·55 *mm* lang, je nachdem sie zu den kürzeren oder längeren stacheligen Gebilden der verschiedenen Körperregionen beitragen. Ihre Dicke sieht man nur in engsten Grenzen variieren. Zahlreiche Messungen ergeben einen Mittelwert von 0·017 bis 0·020 *mm*. Die Fäden haben eine



walzenförmige, längs des ganzen Schaftes gleich breite Gestalt und verjüngen sich nur etwas gegen die Spitze zu, während das intrafollikuläre Ende eine leichte kolbige Auftreibung oder zur Verbreiterung führende Auflockerung darbietet. Die Spitzen sind sanft abgerundet. Daß diese feinen Fäden als im Follikel zurückgehaltene verkümmerte Kolbenhaare anzusprechen sind, geht aus der genaueren Untersuchung ihrer in Kalilauge mazerierter Verbände in einer jeden Zweifel ausschließenden Weise hervor. Die einzelnen Fasern sind von einer deutlich gezähnten Kutikularschicht umgeben, welche die typische, schräge Übereinanderlagerung der Kutikularplatten und die netzförmige Zeichnung der am freien Rande gezähnten Deckzellen aufweist. Das Oberhäutchen umhüllt eine gut entwickelte Rindenschicht mit der deutlichen Anordnung der längsgestellten, fibrillären Rindenzellen und der dichten Einstreuung gelber und bräunlicher Pigmentkörnchen, die namentlich in den Elementen der dünkleren Stacheln, in parallelen, die Längsrichtung der Schäfte verfolgenden Kolonnen in das Gefüge der Rindenzellen eingeschichtet erscheinen. Überdies kommt der Rindensubstanz auch eine diffuse gelbliche Eigenfärbung zu. Die gleichen Charaktere weisen auch jene isolierten, bis 1 *cm* und darüber langen Haare auf, welche an manchen Stellen aus den Pinseln hervorragen und in der Haut bis an den Follikelgrund zu reichen scheinen. Gleich den Pinselelementen handelt es sich auch bei den isolierten Fäden um marklose, stark pigmentierte Haare, die eine Dicke von 0·016 bis 0·021 *mm* aufweisen.

Die Hornbänder, welche die Büscheln zu den follikularen Stacheln formieren und diese als Hülsen umgreifen, setzen sich aus mehrfachen geschichteten, völlig homogenen Massen und verhornten kernlosen Platten zusammen, deren Verbände auch die suprafollikulären Anteile der Haargruppen in mehr und minder dichten Zügen umspinnen, vorzüglich aber die intrakutanen Bündelenden als mächtige manschettenförmige Schichten umfassen.

Das Verhältnis der Stacheln zu den Haarfollikeln war an einem Hautsegment zu verfolgen, das von der linken Brustseite exzidiert wurde. Es zeigte sich hiebei, daß die Haare der Verbände nicht bis an den Follikelgrund heranreichen, sondern von diesem bald durch lose aufgewühlte Hornschichten, bald durch leere Räume getrennt werden. Die Follikeln selbst präsentieren sich als bedeutend verlängerte, bis ins subkutane Bindegewebe reichende, mächtig erweiterte Bälge, die von einer mehrfach geschichteten Hornhülle ausgekleidet erscheinen und in ihrer Lichtung von ineinander gestülpten lamellösen Horntrichtern bis über den suprafollikularen Anteil hinaus, erfüllt werden (Fig. 2.). Die Haut im Umkreis der veränderten Haartaschen zeigt eine verbreiterte Epitheldecke mit einer gut entwickelten mehrreihigen Keratohyalinschicht, einem sukkulenten Rete und einem lamellös aufgetürmten Hornbesatz. Die Hornschicht greift mit kantig abgebogenen, mächtig verbreiterten Lamellenzügen über die klaffenden Follikularsäume über und belegt die trichterförmig ausgeweiteten Halsabschnitte der Bälge. Unter dem Hornkleid umgreift den Follikel

eine gut entwickelte, mit einer breiten Körnchenschicht versehene äußere Wurzelscheide. Der bindegewebige Balganteil wird von verdichteten Zügen formiert, die eine gut entwickelte, verbreitete Glashaut, sowie fibrilläre Längs- und Kreisfaserschichten aufweisen. In der weiteren bindegewebigen Balgumgebung sind leicht erweiterte Gefäße, normale Schweißdrüsen und verbreiterte Haarbalgmuskeln zu beobachten. Der innere Follikelraum ist, wie erwähnt, von gefälteten, hie und da auch konzentrisch aufgeschichteten Hornlamellen erfüllt, die nicht nur auf den Follikelhals beschränkt bleiben, sondern bis an den Grund der Taschen herabreichen. In den tieferen Follikelanteilen sind sie als gewucherte Produkte der inneren Wurzelscheibe anzusprechen, aus deren verhorntem Zellbestand ihre Formation bestritten wird. In diese hornigen Follikularpfröpfe sind nun die Haarbündel eingekeilt, von welchen nur einzelne Fäden mit ihrem kolbenförmigen Ende den Follikelgrund erreichen, ohne mit dessen Zellbesatz einen Zusammenhang aufzuweisen. Den Follikelgrund bestreitet eine mehrfache Lage epithelialer Zellen, die im Verhältnis zu einer normalen Matrix wesentlich reduziert erscheinen und auch nicht deren Differenzierung aufweisen. In der Schnittfolge einzelner Follikel sind verkümmerte, im Umfang eingeengte und abgeflachte Papillen zu verfolgen. Einzelne im Verhältnis zu den anderen verkürzte Bälge zeigen den vom Fundus ausgehenden Epithelstrang. Die Talgdrüsen von normaler Entwicklung, an den Ausmündungen von Hornmassen verlegt. Inwieweit einzelne der Büschelfäden noch als Spindelhaare mit differenziertem Bulbus der Papillenüberkleidung anhaften, war an dem spärlichen und schwer zu behandelndem Material leider nicht zu verfolgen. Auch konnte kein Einblick in die Vorgänge gewonnen werden, welche die periodische Abstoßung der kurzlebigen Haare vorbereiten.

2. Im zweiten Falle war die follikuläre Anomalie bei einem 62j., mit initialen Tabeserscheinungen behafteten Patienten zu verfolgen. Vorangegangene Hauterkrankungen, wie ein im Jahre 1904 durchgemachter Ausbruch des multiformen, hämorrhagischen Erythems und eine an den Händen lokalisierte Dermatitis vor 3 Jahren, scheinen zu der im Mai 1912 festgestellten Läsionsform in keinerlei Beziehung gestanden zu haben.

Aus dem Status seien nur folgende, den Hautzustand betreffende Daten angeführt: Die mediane Rückenpartie vom 7. Halswirbel bis in die Lendengegend wird von schmutzig gelblich verfärbten, massigen fettigen Auflagerungen eingenommen, die in verjüngten Lagen auf die Schulterblätter und die rückwärtigen Achselfalten übergreifen. In den lateralen Bezirken lösen sich die innig adhärenten seborrhoischen Schuppenmassen und Epithellagen in kleinste, fleckige, einzelstehende, zum Teil die Follikel umgebende braune Herde auf. Eine mäßigere Oberflächenveränderung der gleichen Art zeigt das Integument an den seitlichen Thoraxpartien, über der Brust und den obersten Abdominalregionen. Im Bereichte der fettigen Auflagerungsschichten sind dichte Follikelreihen von stecknadelkopf- bis hanfkorngroßen, leicht hervorragenden, trockenen, grauschwarz verfärbten, komedoähnlichen Pfröpfen besetzt. In dem Bestand



dieser konisch zulaufenden, aus Hornzellen und verfetteten Epithelien gebildeten Knötchen mischen sich in disperser Anordnung aus den kaum erhöhten Follikeln hervortretende, schwärzlich verfärbte, eben noch tastbare, nicht zu derbe, in feine, elastische Spitzen auslaufende Stacheln und diese in der Dicke um etwas überbietende, stumpf endende dornige Gebilde. Die genauere Topographie und Anordnung dieser Stacheln in den einzelnen Bezirken läßt sich erst nach Entfernung der angestauten, fettig degenerierten Hornmassen und seborrhoischen Ausscheidungsprodukte übersehen. Diese konnten sich zu ähnlich ausgebreiteten und verdichteten Decken entwickeln, nachdem Patient in der Angst vor Erkältung seit 2 Jahren weder ein Bad genommen, noch Waschungen angewendet hatte! An den mit Alkohol und Benzin von dem Belage befreiten Hautgebieten sieht man nunmehr die in den Follikeln steckenden, diese um etwa 1 bis $1^1/_2$ *mm* überragenden, feinen Stacheln bestehen bleiben. In dichtester Stellung sind sie über den Schulterblättern, in der Schweißrinne und an der oberen Lendengegend zu verfolgen. Die Dorne weichen nicht dem kratzenden Fingernagel und sind auch nicht durch Abreiben aus den Follikeln zu entfernen, mit der Pinzette sind sie leicht zu extrahieren, besser noch mit dem scharfen Löffel, wobei klaffende mächtig ausgedehnte Follikularmündungen sichtbar werden. Während die meisten der Spindeln in eine feine kurze, eben noch sichtbare Spitze enden, sieht man bei vereinzelten, den verjüngten distalen Anteil in einem feinsten, eben noch ausnehmbaren Haar von 6 bis 8 *mm* Länge enden. Beim Ausreißen der Stacheln folgt dieses normal fortgewachsene Einzelhaar meist mit dem Zuge. Gelegentlich aber gelingt es nur die Dorne aus dem Follikel auszuziehen, während die Einzelhaare fest in den Taschen haften bleiben.

Von weiteren Hautveränderungen ergänzen diesen Befund: eine dichte Aussaat von Doppelkomedonen am Nacken, ein mäßig entwickelter Lichen pilaris an den Streckflächen der Oberarme, sowie eine, an den gleichen Standorten ausgebildete, auch am Gesäß und an den Unterschenkeln wahrnehmbare subkorneale Ringelung zurückgehaltener Lanugohaare. Überdies ist die Decke von den Darmbeinkämmen abwärts im Zustand der beginnenden, diffusen, senilen Atrophie, wobei einzelne bis 5kronenstückgroße Areale schon die Anzeichen des extremeren Hautschwundes darbieten. Über den Knien, Hüften und am Gesäß fallen umschriebene rundliche, bis kindshandtellergroße Bezirke auf, deren elevierte Follikelbestände mit derben, festhaftenden, trockenen Hornkegeln besetzt erscheinen. Diese suprafollikulären Hornpfröpfe sind in ihrer Summe mit applizierten Salizylpflasterstreifen nach 24 Stunden auszuheben. Die perifollikulären Hautgebiete sind weder im Bereich dieser gruppierten Keratosen, noch an den stachelbesetzen Bezirken entzündlich verändert, oder in ihrer Färbung von der normalen Nachbarschaft abweichend.

Unter dem Mikroskop sind die mit dem Löffel ausgehobenen, in Glyzerin etwas flach gedrückten Stacheln als pinselförmig aneinander gefügte Büschel feinster Haare, von gelblich braunem



Kolorit anzusprechen, die in der Zahl von 15 bis 40 zur Bildung der einzelnen Dorne beisteuern. Diese Haarbüschel stecken in einer gemeinsamen, aus dünnen Hornlamellen gefügten Hülle, welche an den intrafollikularen Enden der Fäden beginnen und deren Bestände vasenartig bis über den suprafollikularen Anteil hinaus umschließen. (Fig. 3.) Die einzelnen Büschelkomponenten, die bei schwacher Vergrößerung sich als scharf konturierte, walzige, am freien Ende abgerundete, oder leicht aufgefaserte, im Wurzelanteil ausgefranste und verbreiterte Gebilde abheben, zeigen in mazerierten Präparaten den typischen Bau in Abstoßung befindlicher, markloser Kolbenhaare. Die mit den freien Enden nach der Spitze weisenden Kutikularschüppchen formieren ein zartes Oberhäutchen, welches die fein längsstreifige, diffus gefärbte und von feinkörnigen Pigmentlinien durchsetzte Rindensubstanz umhüllt. In den Wurzelabschnitten, weniger im Bereiche der Schäfte tragen Lufteinschlüsse zur schwärzlichen Verfärbung im durchfallenden Lichte bei. Das follikulare Ende entspricht mit den auseinandertretenden, zackigen Rindenspindeln den Kolben, von der Papille abgesetzter, in Ausstoßung begriffener Haare.

Diese Charaktere sind in übereinstimmender Gleichmäßigkeit an allen Komponenten der Dorne zu verfolgen, mögen diese welchem Gebiet immer angehören.

Die Länge der Stacheln und ihrer ziemlich parallel angeordneten Fäden ist annähernd mit 1·17 bis 3·40 *mm* zu bewerten, wobei die Breite der Büschel je nach der enthaltenen Zahl der Haare zwischen 0·20 und 0·05 *mm* schwankt. Die letztere Messung hat nur einen relativen Wert, da die Spindeln beim Glyzerineinschluß und unter dem Deckglasdruck auch dann eine Abflachung und Verbreiterung erfahren, wenn eine solche nicht absichtlich herbeigeführt wird. Die Dicke der einzelnen Filamente sehen wir zwischen 0·008 und 0·011 *mm* schwanken. Die umhüllende Kapsel, welche sicherlich für die stachelförmige Gruppierung der Haarbündel bestimmend ist, wird von aufgeschichteten Hornlamellen gebildet, welche in ihren band- und schleifenförmigen, lose übereinander gelegten Lagen ein völlig homogenisiertes Gefüge aufweisen und nurmehr einer diffusen, schwachen Tinktion zugänglich sind.

Die Beschaffenheit der mit den Stacheln besetzten Haartaschen war an einem der Rückenhaut entlehnten Hautsegment zu verfolgen, wobei jedoch die während der Härtung und Einbettung gelockerten Stacheln nur ausnahmsweise in ihrer normalen Lage und auch dann nicht in ihrem gesamten Bestande zur Ansicht gebracht werden konnten. Am auffälligsten erscheint zunächst eine ganz enorme, das gewöhnliche Ausmaß um ein Vielfaches übertreffende Ausweitung des Follikeleinganges, der als kraterförmige Versenkung nur allmählich in dem gleichfalls mächtig erweiterten Follikelhals seine Fortsetzung findet (Fig. 4). An der Follikelgrenze ist eine bedeutende Verbreiterung der Hornschicht wahrzunehmen, die in Form paralleler, aufgefaserter Lagen einer schmalen, sonst normal konfigurierten, mit kurzen Retezapfen versehenen Epithelsaum überlagert. Diese Hyperkeratose steigert sich am follikularen Trichter-



rand zur Formation schalenförmig übereinander getürmter Hornlamellen, die sich allmählich als Follikularbelag in etwas verjüngter Auflagerung in die Haartaschen versenken. Die dem Rete entsprechenden Zellreihen der äußeren Wurzelscheide zeigen in ihrem Gefüge keine wesentliche Beeinträchtigung. Die verhornten Lagen der inneren Wurzelscheide sind nicht deutlich zu differenzieren und werden von den überall in die Tiefe dringenden hyperplastischen Hornmassen der Kutikularschicht abgeplattet. In diese inneren follikularen Auskleidungszonen keilen sich tütenförmig in einander geschachtelte Hornlamellen ein, die den verkürzten Follikel bis nahe an seinen Grund ausfüllen. Der basale, kugelförmig erweiterte Balgabschnitt zeigt einen nur schmalen Zellbesatz. In den meisten Schnittfolgen fehlt die papilläre Einstülpung. Die Talgdrüsen sind gut entwickelt, ebenso die Haarbalgmuskeln, die als verbreiterte Bänder zu verfolgen sind. Entzündliche Reizerscheinungen in der Umgebung der ektatischen Bälge sind kaum zu gewahren. Die mäßig erweiterten Gefäße im perifollikulären Korium werden nur hie und da von schütteren Rundzellverbänden umgeben.

Was nun die Haarbüschel betrifft, so sieht man diese dicht in die intrafollikulären Hornmassen eingehüllt und nur mit einzelnen Fäden bis an den Fundus heranreichen. Doch läßt sich auch bei diesen, mit abgehobenem, freiem Kolben endenden Haaren keinerlei Beziehung zur Matrix feststellen, indem sie vom Follikelgrund durch einen leeren Raum getrennt und vorgeschoben erscheinen.

3. Zum dritten Male kam der eigenartige Follikularzustand bei einem 46jähr. Agenten zur Beobachtung, der mit metaluetischen Erscheinungen in Untersuchung stand. Auch dieser Patient war sich der Veränderung nicht bewußt.

Im Bereiche der Kopfhaut hatte eine diffuse Seborrhoe, namentlich in der Scheitelgegend den Haarbestand bedeutend gelichtet. Die Streckflächen der Extremitäten zeigen einen der Norm entsprechenden Besatz mit feinen Haaren. Die Haut ist weich und geschmeidig. Die Follikel frei von keratotischen Pfröpfen. Im Bereiche der Brusthaut, am Abdomen bis unterhalb der Nabelhöhe, ferner über den Schulterblättern und den subskapularen Rückenpartien sieht man zwischen normal beschaffenen 8 bis 12 *mm* langen Haaren, teils in gruppierter Anordnung, teils in diffuser Einstreuung die Follikel von schwärzlich erscheinenden Stacheln besetzt. Diese aus dem ebenen Follikel hervortretenden, die Stärke von Schnurrbarthaaren aufweisenden Gebilde erreichen im suprafollikularen Anteil höchstens eine Länge von $1^1/_2$ *mm*. Sie laufen in eine feinste, eben noch sichtbare, geschmeidig weiche und biegsame Spitze aus und schmiegen sich beim Darüberstreifen innig gleich den feinen Lanugohaaren an die Haut an. Nur in wenigen Bezirken der oberen Brustappertur und in der Gegend des Rippenbogens nehmen die follikulären Sprossen kräftigere Formen und stärkere Resistenz an. Solche Stacheln ähneln den aus den Follikeln vortretenden Bartstoppeln nach 2—3tägiger Rasierpause. Diese Gebilde haften innigst in den Follikulartrichtern, aus welchen sie weder



durch Reibung noch durch Zug ausgestreift werden können. Knapp im Hautniveau ansetzende Pinzetten bringen unschwer die Stacheln mit ihren intrafollikulären Anteilen zur Aushebung. Es resultieren hiebei weite trichterförmige Follikularöffnungen, die in klaffendem Zustand verharren. Die durch Zug oder mit dem scharfen Löffel ausgegrabenen Stacheln haben in toto eine spindelförmige Gestalt und erreichen eine Länge von 2 bis $2^1/_2$ *mm*. Sie werden von einer Hornhülse umgeben, die sich leicht zerbröckeln läßt und dann eine Zerfaserung des Stachels in feinste Fäden zur Folge hat.

Die feinere strukturelle Beschaffenheit der den verschiedensten Standorten entnommenen Stacheln läßt sich schon bei schwachen Vergrößerungen feststellen. Sie präsentieren sich durchwegs als reisbesenähnlich, zu Büscheln vereinigte, feinste Kolbenhaare, die in der Zahl von 10, 20 und 30 die einzelnen Stacheln formieren. Ihre innige Verbindung besorgen dem Follikularhals angehörende Hornlamellen, welche gleich Bindbändern nicht nur die im Follikel steckenden Kolbenenden der Haarfäden aneinander heften, sondern auch ihre aus diesen hervorragenden Fortsetzungen umwinden und aneinander fügen. Hiebei handelt es sich aber doch nur um gemeinsame Umhüllungsschichten, welche nicht die einzelnen Haare umgreifen, sondern diese büschelweise in der Gesamtsumme umschichten. Aus den Hornhüllen treten bald nur die abgerundeten Spitzen der leicht divergierenden Haarenden hervor, bald sieht man die suprafollikularen Abschnitte der atrophischen Haarfäden nur knapp oberhalb des Follikels von den Hornscheiden umgeben, während die distalen 0·2 bis 0·3 *mm* langen Enden belagfrei, pinselförmig auseinanderweichen. Die Einzelschäfte sind auch in diesem Falle als mit soliden Kolbenenden versehene abgestoßene und im Follikel liegen gebliebene Lanugohaare anzusprechen, deren fein gezähntes Oberhäutchen eine gut entwickelte Rindensubstanz umhüllt. In der Länge und Breite, gleichwie in bezug auf den verschiedenen intrafollikularen Tiefstand, zeigen die Elemente der Stacheln in diesem Falle die gleichen Variationsbreiten als in der ersterwähnten Beobachtung, so daß die Wiederholung der zugehörigen Daten füglich erübrigt werden kann.

Über die engeren Beziehungen der Haarspindeln zu den produktiven Anteilen der Follikeln konnten keine Anhaltspunkte gewonnen werden, da der Patient eine Exzision verweigerte.

4. Die in mäßigeren Grenzen gehaltene Veränderung war des weiteren bei einem 16jähr. Arbeiter festzustellen, der Mitte September an der Abteilung gegen Skabies behandelt wurde. An der sonst kaum behaarten Körperdecke erschien zunächst am Nacken ein handbreiter, gegen die vordere Halsfläche zu allmälich sich verjüngender Streifen auffällig, der entsprechend der Follikularanordnung einen dichten Besatz schwärzlich verfärbter spitz zulaufender Stacheln trug. Die aus den sanft erhöhten Follikularmündungen austretenden komedoähnlichen, etwa 1 *mm* langen, in der Dicke starken Barthaaren gleichen Dorne fühlen sich rauh und



hart an, sie weichen nicht dem Pinzettenzug und können nur mit dem scharfen Löffel ausgekratzt werden. Die Umgebung der Haartaschen ist normal gefärbt, ohne Anzeichen entzündlicher Veränderungen.

Die gleichen Gebilde sind in mehr disperser Einstreuung an der unteren Thoraxpartie und in der oberen Bauchgegend zu beobachten, von wo sie sich auch gegen die nachbarlichen Lendenbezirke fortsetzen. Im Gegensatz zu dem Nacken, wo im Bereiche der Stachelbildung keine Haare zu verfolgen sind, alternieren in diesen Gebieten mit den dunkel verfärbten, von der Umgebung sich scharf abhebenden Follikularfortsätzen auch dem Standort entsprechende, schütter eingestreute Lanugohaare. An den Streckflächen der Beine und Arme zeigt die Haut eine weiche, samtartig glatte Beschaffenheit bei spärlichster Behaarung. Anzeichen einer follikulären Hyperkeratose sind nirgends zu gewahren.

5. Die auf den Nacken beschränkte Aussaat der geschilderten, schwärzlichen, aus den Follikeln vortretenden Kegel war gelegentlich der Behandlung eines an der Nacken-Haargrenze sitzenden Furunkels bei einem 40j. Zuckerbäcker zu beobachten (4./10. 1912). In diesem Falle waren etwa 40 Haartaschen an der Veränderung beteiligt. Diese trugen die komedoähnlich eingekeilten, das Hautniveau wenig überragenden Stacheln in innigem Zusammenhang mit den Follikularsäumen, so daß sie nur mit breiten, hellgefärbten Hornmänteln ausgezogen werden konnten. Die Gesamtlänge der Gebilde ließ sich beiläufig mit $1^1/_2$ *mm* bewerten.

Unter dem Mikroskop erweisen sich die Dorne als garbenförmige Vereinigung von 6—10 feinsten, mit abgerundeten Spitzen endende, in verschiedene Follikulartiefen reichende Spindelhaare, deren kolbig aufgetriebene Bulbi und intrafollikulare Schäfte von spröden, der inneren Wurzelscheide angehörenden Hornschalen umschichtet werden. Die stachelbesetzen Follikel sind in diesem Falle in gleichmäßiger Verteilung in der mittleren Nackengegend angeordnet, ohne allzusehr durch normale Follikel gesondert zu werden.

6. Bei der Untersuchung eines 26j. Technikers, der sich im zweiten Inkubationsstadium der Syphilis befindet, sind an der seitlichen Thoraxpartie und oberen Bauchregion im Bereiche spärlich entwickelter Lanugohaare hie und da eingestreut, kleinste schwärzliche, Follikeln entsprechende Punkte zu gewahren. Bei näherer Betrachtung der sonst völlig normal beschaffenen blaß weißen Haut sieht man, daß sich diese singulären Einstreuungen in feinste, wenig vorspringende, sich rauh anfühlende biegsame Spitzen fortsetzen, die bei schräger Betrachtung einen gelblichen Farbenton erkennen lassen. Im Hautniveau zwischen die Branchen der Pinzette geklemmt, lassen sich die Gebilde samt einem breiteren, weiß erscheinenden intrafellikularen Anteil ausreißen. Die Stacheln sind kaum über 1·5 *mm* lang, fühlen sich fettig an und können leicht in mehrere Filamente zerfasert werden.

Schon bei schwacher Vergrößerung erweisen sich die auf dem Objektträger plattgedrückten Stacheln als pinselförmig vereinte Bestände feinster Flaumhaare, deren einzelne 0·8 bis 1·2 *mm* lange, in abgerundete



Spitzen auslaufende Schäfte in der Zahl von 5—8 in den Bündeln enthalten sind. Diese Bündel von Kolbenhaaren werden durchwegs von strukturlosen, breiten, brüchigen, vielfach übereinandergeschichteten Hornblättern als gemeinsame Umhüllungsschicht zusammengehalten.

Nach den festgehaltenen, gleichförmig wiederkehrenden Einzelbefunden ist die Veränderung durch die dichte Einstreuung aus den Follikeln hervortretender, 1 bis $1^1/_2$ *mm* langer, spitz zulaufender, schwärzlich verfärbter feiner Stachel gekennzeichnet, die vorzüglich am Integument des Stammes, und zwar am Nacken, der oberen Brustappertur, in der Skapularregion, den seitlichen Thoraxanteilen und an den oberen Abschnitten der Bauchhaut anzutreffen sind. Die haarähnlich biegsamen Dorne besetzen teils für sich allein ausgebreitetere Follikelbestände, teils sind sie in ausgebreiteten Arealen mit normal entwickelten Lanugohaaren untermengt anzutreffen. Die von den Stacheln eingenommenen Follikel liegen im Niveau der Umgebung und weisen an keinem Standort der Gebilde eine knötchenförmige Vorwölbung auf. Auch sind die perifollikulären Zonen durchwegs von blasser, normaler Farbe. Bei intensiverer Entwicklung sieht man den Stachelbesatz über weit verbreitete Hautgebiete ausgestreut und in den betroffenen Bezirken die gesamten Follikularkomplexe in die Veränderung einbezogen. So war in dem F. I. der Schultergürtel, die Subskapularregion, der Thorax und die untere Bauchgegend im dichtesten Stand von den Fortsätzen eingenommen.

Als ein Prädilektionsort der Spindeln scheint die Nackengegend zu gelten, die selbst bei sonst schütterer Einstreuung der Dorne an anderen Stellen, wie in den Fällen 3—5, von diesen reichlichst besetzt erscheint. Neben Fällen, in welchen durch die reichliche Einbeziehung ausgedehnter Hautbezirke die Art der Follikularveränderung von vorneherein zu vermuten ist, bedarf es gelegentlich erst der genauen Revision und mikroskopischen Kontrolle, um die Zugehörigkeit in normale Haarbestände eingestreuter singulärer Gebilde aussprechen zu können. (Fall 6.) Das Haarkleid der sonstigen Körperoberfläche zeigt keine wesentliche Abweichung von der Norm, namentlich sind die Prädilektionsstellen follikulärer keratotischer Zustände an



den Streckflächen der Arme und Beine nicht weiter in Mitleidenschaft gezogen.

Diesen fest an der Unterlage haftenden, nur dem energischen Pinzettenzug oder dem scharfen Löffel weichenden Dornen entspricht nun ein ganz eigenartiges, histologisches Substrat. Sie präsentieren sich unter dem Mikroskop als garbenförmig durch lamellöse Hornhülsen und Bänder zusammengehaltene Büschel bräunlich gefärbter Kolbenhaare, die in Verbänden von 10—40 zur Formation der einzelnen Stacheln beisteuern. (Fig. 1 u. 3.) Die Länge der Haarbüschel und ihrer Komponenten schwankt zwischen 1·17 bis 3·40 *mm*. Die Bündelbreite, je nach der enthaltenen Zahl der Haare, läßt sich mit 0·2 bis 0·8 *mm* bewerten. Für die Dicke der Einzelhaare, die im Bereiche ein und derselben Garbe nicht wesentlich zu schwanken pflegt, ergeben sich Mittelwerte von 0·011 bis 0·020 *mm*. Die mit normal entwickelter Kutikularschicht und pigmentierter Rindensubstanz versehenen Einzelhaare haben sanft abgerundete, gelegentlich auch leicht gespaltene Spitzen und enden mit aufgefaserten, luftgefüllten Kolben. Nebst einer typischen, pinselförmig parallelen Aneinanderlagerung gleich langer, in ihrem Wurzelabschnitt und zum Teil auch im suprafollikularen Anteil, durch Hornlamellen fest zusammengehaltener Haarverbände, sieht man auch einzelne Dorne, bei lockerer Büschelfügung, von Haarfäden bestritten, die in verschiedene Follikularebenen herabreichen, oder mit ihren frei auslaufenden Spitzen bogenförmig auseinanderweichen. Überdies treten im Bestand der kurzen, dickeren Follikularstachel gelegentlich auch solche auf, die an ihrer Spitze sich in ein feinstes, mit freiem Auge eben noch wahrnehmbares 6 bis 8 *mm* langes Haar fortsetzen (Fig. 1 u. 3).

Die von den Stacheln eingenommenen Haarbälge zeigen eine mächtige trichterförmige Erweiterung des Follikeleinganges, auf welchen von der Umgebung her ein exzessiv gewuchertes, in parallelen Lamellen aufgeschichtetes Hornlager übergreift und zur Formation der schalen- und tütenförmig die Haarbüschel umscheidenden Hornmassen beisteuert. (Fig. 2, 4.) Die bald verkürzten, bald tief gegen das Subkutangewebe vor-

dringenden Follikel sind auch unterhalb des erweiterten Halses beträchtlich gedehnt und von einer unregelmäßig angestauten Hornschichte ausgekleidet. Die bindegewebigen Balganteile, gleichwie die äußere Wurzelscheide, zeigen keine nennenswerten Abweichungen von der Norm. Die Umgebung der alterierten Einstülpungen trägt eine verbreiterte Epitheldecke mit gut entwickelter mehrreihiger Keratohyalinschicht, sukkulentem Rete und lamellös aufgetürmtem Hornbesatz. Unter dem Hornkleid umgreift den Follikel eine gut entwickelte, mit einer breiten Körnchenschicht versehene äußere Wurzelscheide. Die bindegewebige Zone wird von verdichteten Fibrillenzügen, verbreiteter Glashaut und der Norm entsprechenden fibrillären Längs- und Kreisfaserschichten formiert. Anzeichen von perifollikulärer Entzündung sind nicht zu verfolgen. Das den Follikelgrund umspinnende Gefäßnetz befindet sich meist in mäßigem Dilatationszustand.

Die in den veränderten Follikeln verkeilten Haarbüscheln sind in verschiedenen Ebenen der Taschen anzutreffen. Meist reichen die Kolben noch tief unterhalb des Follikularhalses herab. Schnittreihen, die eine genauere Verfolgung des Follikelgrundes ermöglichen und auch über die Beziehungen der Haarpinsel zur Auskleidungsschichte einige Anhaltspunkte gewähren, zeigen, daß nur mehr verkümmerte Papillen von einem stark reduzierten Zellsaum überschichtet werden, dessen Elemente der feineren morphologischen Differenzierung entbehren und mit den vorgeschobenen Kolben meist keinen weiteren Zusammenhang aufweisen. Einzelne der Haarschäfte sieht man zwar noch bis an den Follikelgrund herabreichen, jedoch sind ihre kolbenförmigen proximalen Anteile durch verhornte Zellmassen vom Grunde der Bälge abgehoben. Ob die in vereinzelten Spindeln eingeschlossenen langen Lanugohaare, die in den Fällen 1—3 zu verfolgen waren, noch als Papillenhaare zu betrachten sind, war nicht zu entscheiden, da bei dem spärlich zur Verfügung stehenden Testmaterial solche Stacheln nicht in die Schnittebene fielen.

Aus der strukturellen Anordnung ist zu entnehmen, daß die zu Bündnln vereinten Haarfäden aus einer gemeinsamen Haartasche entspringen, deren verhornte innere Wurzelscheide



die einheitliche Unhüllungsschichte beistellt. Die Beschaffenheit des Follikelgrundes, der zu einer einfachen Papille in Beziehung steht, bezeugt fernerhin, daß die in den Taschen angesammelten Haargebilde nur von einer gemeinsamen, einheitlichen Haaranlage ihren Ausgang genommen haben können. Es bedarf daher kaum der besonderen Hervorhebung, daß der büschelförmige Austritt mehrere Haare eines Kreises aus einer gemeinsamen Öffnung mit diesem Zustand keinerlei Analogien aufweist. Die namentlich an der Kopfhaut verfolgte Gruppenstellung mehrerer Haare resultiert bekanntlich aus der Konvergenz sonst völlig isolierter, mit eigenen Wurzelscheiden und Papillen versehener Follikel, die sich schließlich in einem kurzen, nach oben zu erweiterten Gang vereinigen. Aber auch die des öftern beschriebene individuelle Neigung der Papillen zur Mißbildung (Kölliker, Wertheim, Gegenbauer, Schulin, Giovannini) und das hiemit verbundene Hervorsprießen mehrerer Haare aus einem gemeinsamen Follikulartrichter ist für das Verständnis der beschriebenen Anomalie kaum zu verwerten. Bei der von W. Flemming (Monatsh. f. prakt. Derm. 1883. Bd. II) ausgewiesenen Bildung von Drillingshaaren im Barte handelte es sich um das Hineinwachsen von drei gesonderten Papillen in dieselbe Epitheleinstülpung. Die Feststellung der Doppelhaare an der Kopfhaut von Schulin (Zeitschr. f. Anat. und Entwicklungsgesch. 1880) war auf eine Doppelanlage der Papillen zurückzuführen. Das gemeinsame gleichzeitige Entspringen mehrerer Haare von einer Papillenanlage ist bisher nicht beobachtet worden. Selbst die von Giovannini verfolgte Bifurkation der Haarpapillen im Bereiche des Kinnbartes (Derm. Zeitschr. Bd. II, 1895), sowie die von ihm festgestellte Formation aus mehreren Fortsätzen gebildeter Papillen, in der gleichen Region (Anat. Anzeiger Bd. XXXII, XXXIV, XXXVII), gibt nur zur Sproßung solitärer Haare Anlaß.

In Auslegung des anatomischen Bildes kann für die Anomalie nur eine Anstauung feinster Lanugohaare in den Follikeln angenommen werden, die nach zeitlich beschränktem Wachstum von der Matrix abgelöst, als Kolbenhaare in den Bälgen zurückgehalten werden. Durch regelmäßigen Nachschub stets neu produzierter Gebilde kommt die

büschelförmige Gruppierung der abgestorbenen Elemente zustande, deren Ausstoßung abnorme Verhornungsvorgänge der inneren Wurzelscheibe und der Haartrichter vereitelten. Diesen, die Haarbüschel umspinnenden keratotischen Follikularbezügen ist auch die spitz zulaufende, stachelförmige Gestalt der suprafollikularen Anteile der Pinsel zuzuschreiben, indem sie auf diese übergreifen und sie eine Strecke weit hülsenartig begleiten.

An dieser follikularen Retention großer Mengen gleichmäßig entwickelter Kolbenhaare scheint zunächst ein von der Norm abweichender Vorgang des Haarwechsels schuldtragend zu sein. Während unter physiologischen Verhältnissen Haare mit abgeschlossenem Wachstumszyklus von der Matrix sich abheben und mit ihrem kolbenförmigen Wurzelende unter gleichzeitiger Verkürzung und Verengerung des Follikels in die Höhe geschoben werden, um, im Follikelhals angelangt, zur Ausstoßung zu gelangen, sehen wir hier eine periodisch wiederkehrende Wachstumshemmung Platz greifen, die den Haaranlagen nur eine beschränkte Bildungsdauer gewährt. An diesem Vorgang und an der Anstauung der abgestorbenen Haare dürfte in hervorragendem Maße die intrafollikuläre Hyperkeratose vielleicht in koordinierter Weise mitbeteiligt sein. Die an den Follikularsäumen und Haartrichtern ausgeprägte Wucherung des der äußeren Wurzelscheide entstammenden Hornbesatzes, gleich den keratinisierten Zellmassen des Follikelhalses und der tieferen Balganteile veranlassen nicht nur die mächtige Erweiterung der Haartaschen, sondern hemmen auch die Expulsionskräfte, welche die bindegewebigen Scheiden bei der Ausstoßung der Haare unter normalen Verhältnissen zur Geltung bringen. Überdies sind die in gewisse Höhe vorgedrungenen, von den proliferierten Hornmassen der inneren Wurzelscheide umschichteten Kolbenhaare so fest in Hornpfröpfe eingekeilt, daß sie in diesen dauernd zurückgehalten werden. Für die beschränkte Lebensdauer der Haare scheint die bis an den Follikelgrund verfolgbare abnorme Verhornungstendenz von bestimmender Bedeutung zu sein, indem sie von Zeit zu Zeit die Differenzierung der Matrixzellen unterbindet und so die Abhebung der Kolben bedingt. Bei dem Mangel irgendwelcher entzündlicher Anzeichen oder residualer infiltrativer Veränderungen im peri-

follikulären Korium muß die kongenitale oder frühzeitig erworbene Disposition einzelner Follikularbezirke zu dystrophischen Störungen angenommen werden.

Daß mitunter auch die Verlegung der Haartrichter durch Fettpfröpfe zu einer Ansammlung feinster Härchen Anlaß geben kann, bezeugt eine Mitteilung von Ch. Dubois, der anläßlich seiner Untersuchungen über Follikularparasiten an der Klinik Oltramare (Genf) hie und da vom Nasenrücken ausgequetschte Komedonen von Flaumhaarbüscheln durchsetzt fand. (Recherche du Demodex folliculorum hominis, Ann. d. Dermatol. et de Syph. 1910.) Wie ich mich an einer, von D. freundlichst zur Verfügung gestellten Mikrophotographie überzeugen konnte, handelt es sich hiebei um eine Retention von 10—30 aneinander gelagerter Haarschäfte, die von den seborrhoischen Ausscheidungen umsponnen werden.

Inwieweit außerdem noch irritative Vorgänge späterhin zu einem ähnlichen hyperkeratotischen Follikularzustand und einer Massenretention rudimentär entwickelter Haare zu führen vermögen, entzieht sich vorläufig der Beurteilung. Die kurze Beobachtungszeit der Fälle läßt es auch nicht entscheiden, ob nach Aushebung der Stacheln der gleiche Alterationsvorgang von neuem einsetzt. Immerhin müßte es eines Zeitraumes von Jahren bedürfen, ehe die nachgebildeten und vorgeschobenen Haare zu einer ähnlichen massnnhaften Ansammlung und stachelförmigen Vereinigung gelangen. Daß die formative Tätigkeit der Follikeln mit der Produktion von 20—30, in den Taschen zurückgehaltenen Kolbenhaaren meist nicht erschöpft erscheint, bezeugen jene bisher in manchen Fällen im Bestande der kurzen Spindeln beobachteten Stacheln, deren kurze Kelbenhaarbündel von singulären 8—10 *mm* langen Lanugohaaren begleitet werden. Diese, fest im Follikel haftenden Lanugofäden scheinen die jüngsten Follikularprodukte zu sein, die nach entsprechender Erholung der Papille ein normales, andauerndes Wachstum aufweisen.



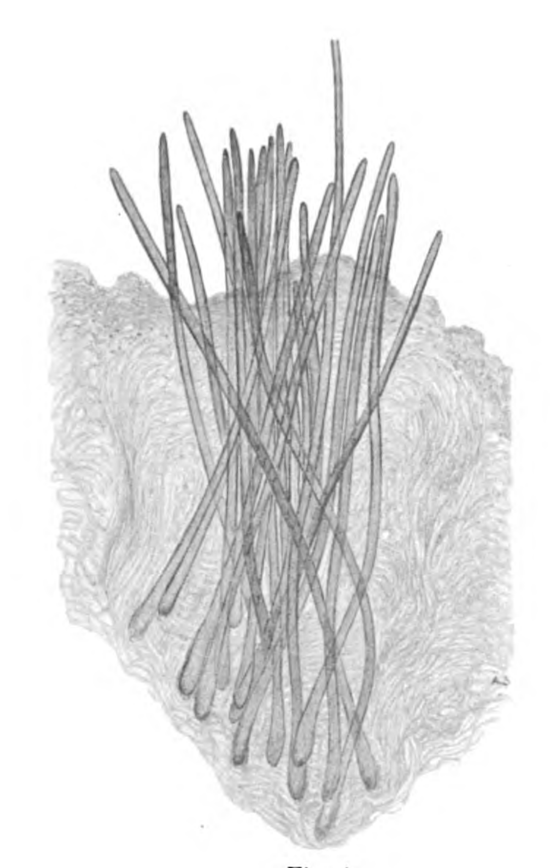


Fig. 1

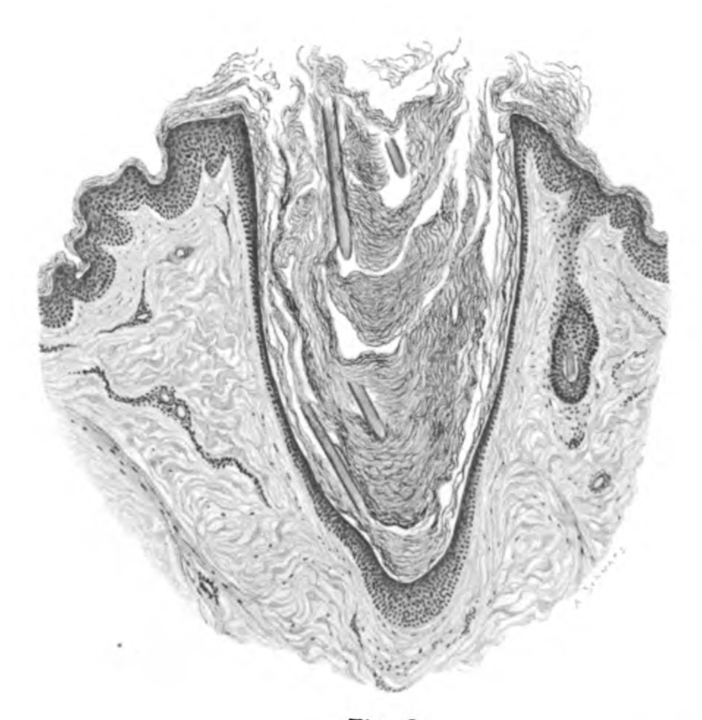


Fig. 2

Nobl: Trichostasis spinulosa.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.



Fig. 3

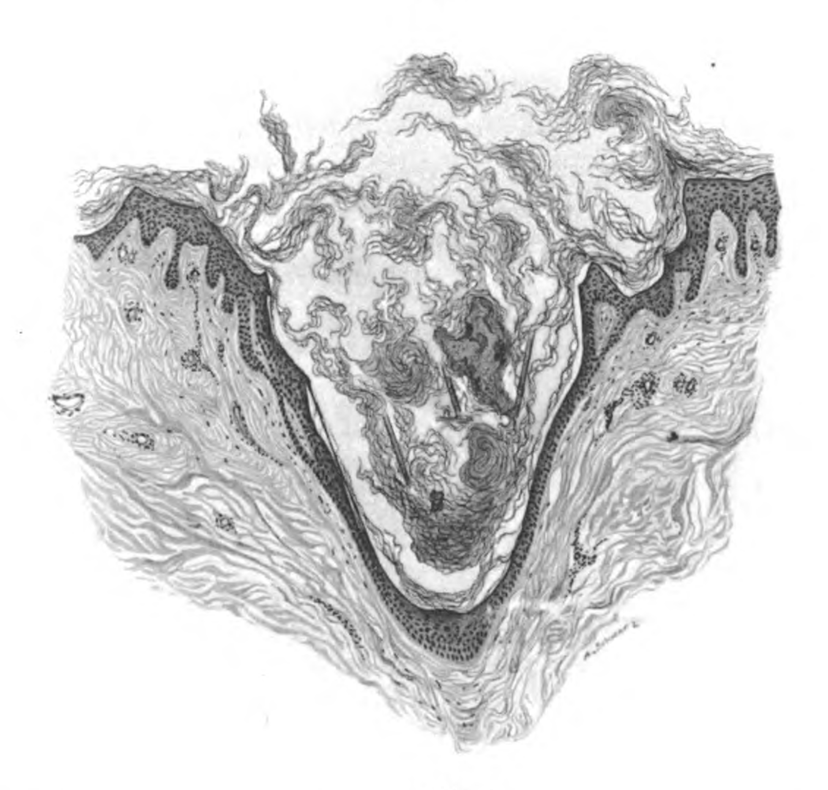


Fig 4

Nobl: Trichostasis spinulosa.

Lichtdruck v. Max Jaffé, Wien.

Während der Drucklegung dieses Aufsatzes erschien aus der Feder Professor Felix Frankes (Braunschweig) in der Dermatologischen Wochenschrift (Nr. 41 pag. 1269) eine Notiz über eine Haaranomalie, welche er im Jahre 1901 an einem 40j. Patienten beobachten und über die Einzelheiten des Falles im Braunschweiger ärztlichen Verein (6. April 1901) berichten konnte. Nach der genauen Beschreibung der von Franke als „Pinselhaar, Thysanothrix“ (Quastenhaar) apostrophierten Veränderung unterliegt es keinem Zweifel, das ihm die in den hier beschriebenen Fällen beobachtete Zustandsform untergekommen war. Ergriffen erwies sich in diesem Falle der mittlere und obere Teil des Rückens in Form einer Raute von etwa 15—20 *cm* Quer- und 25—30 *cm* Längsdurchmesser. In diesem Gebiet saßen in dichter Fügung Mitesser ähnliche Gebilde, die mit der Zilienpinzette herausgezogen werden konnten. Sie boten im Durchschnitt die Dicke eines gewöhnlichen Haares, waren 3—5 *mm* lang, von gelblich grauer Farbe und zeigten am freien Ende Zeichen der Zerfaserung. Die Untersuchung ergab, daß diese Fortsätze feine Haarpinsel waren, die sich aus 10 – 45 feinsten Härchen zusammensetzten. Wie das beigefügte Mikrophotogramm deutlich erkennen läßt, waren an der Bündelbildung ungleich lange, mit runder Kuppe endende solide, nur Pigmentspuren führende, im Querschnitt kreisrunde Einzelhärchen beteiligt, die in ihrer Summe meist nur mit einer Wurzel zu korrespondieren schienen. Die proximalen Anteile der Pinselfäden hatten den Charakter absterbender oder abgestorbener Haare. Das nähere Verhältnis der Stacheln zum Follikularapparat konnte nicht näher verfolgt werden, da eine Exzision nicht gemacht wurde.

Die Erklärung der Abbildungen auf Taf. XVI u. XVII ist dem Texte zu entnehmen.





Aus der deutschen dermatologischen Klinik in Prag.

Zur Anatomie des Eczema seborrhoicum und der seborrhoischen Warzen.

Von

Prof. **Kreibich.**

(Hiezu Taf. XVIII.)

Wir konnten vor kurzem über den Lipoidgehalt der Gefäßendothelien bei akuter traumatischer Entzündung berichten.[1]) Bei der Untersuchung verschiedener Hauterkrankungen auf diese Veränderung hin, stießen wir gleich anfangs auf obige beide Affektionen, über die wir im folgenden kurz berichten. Schon die Namengebung für beide Erkrankungen zeigt, daß man deren Schuppen immer als fetthaltig angesehen hat. In diesem Sinne würden zwei Mitteilungen von Cedercreutz[2]) über den Fettgehalt der Epidermiszellen bei Parakeratose und seborrhoischen Warzen uns nicht mehr Neues sagen als die Ätherextraktion der seborrhoischen Schuppen. Insofern aber beide Untersuchungen es wahrscheinlich zu machen suchen, daß das Fett nicht aus der Talgdrüse stammt, also nicht imprägniertes oder resorbiertes Fett ist, bedeuten diese Untersuchungen wörtlich genommen einen ausgesprochenen Fortschritt, indem nicht ohne Mut ausgesprochen wird, daß die Epidermis das Fett selbst erzeugt, eine Vermutung, die schon Unna seinerzeit angedeutet hat.

In den Epidermiszellen vorkommende Lipoide sind nach Färbung von Gefrierschnitten mit Sudan oder Scharlachrot ein relativ häufiges Vorkommnis. Man findet sie mehr oder minder bei

[1]) Archiv für Dermatologie. Bd. CXIV. pag. 585.
[2]) Archiv für Dermatologie. CXI. Heft 3.



allen akuten Entzündungen, in großer Menge, wenn wie bei Zoster, Vakzine etc. ein nekrotisierender Charakter vorhanden ist; wir haben dieselben bei unseren Pigmentstudien als „entzündliche Lipoide" auch bei subakuten und chronischen Prozessen wie Condylomata accuminata, Paget disease, Karzinom gefunden und erwähnt und konnten sie vor kurzem auch in der parakeratotischen Schuppe einer frischen Psoriasis punctata nachweisen. Wenn wir uns bezüglich der eben genannten Erkrankungen der Ansicht von Cedercreutz anschließen, daß dabei das Lipoid entweder in den Epidermiszellen entsteht oder wenigstens mit ihnen in die Schuppe gelangt, so scheinen uns bezüglich der seborrhoischen Warzen und des Eczema seborrhoicum doch noch einige Fragen der Aufklärung zu bedürfen. Zunächst, in welchem Verhältnis steht zu der genannten Erkrankung die Talgsekretion; läßt sich im Gefrierschnitt mit Sudan der Weg verfolgen, den das Talgsekret nimmt und zweitens, warum erreicht bei beiden Erkrankungen der Fettgehalt der Schuppe gewöhnlich höhere Grade und bleibt mit den Effloreszenzen konstant erhalten. Cedercreutz konnte den Ursprung des Epidermisfettes bei beiden Erkrankungen wegen Mangel an Material nicht weiter verfolgen. Aus früherer Zeit liegt uns bezüglich der seborrhoischen Warzen eine Angabe von Pollitzer (1890) vor. Pollitzer fand nach Behandlung mit Osmiumsäure Fett in der Epidermis sowohl in den Zellen als auch in den Interzellularräumen. Er fand auch mit Osmium geschwärte Körner in der Papillarschichte und im Korium, zum Teil als eine Art Auskleidung der Lymphräume und der Blutgefäße; eine fettige Infiltration, die in den oberen Lagern der Haut am stärksten war und sich nach abwärts bald verlor; die Fettzellen erschienen dabei vollkommen normal. Während nun Unna die Befunde Pollitzers bestätigte, konnte Dubreuilh dieselben nicht finden und man kann es, angesichts der angewandten Osmiummethode und mit Rücksicht auf die Tatsache, daß Pollitzer speziell die Basalzellen so dicht von schwarzen Körnern infiltriert fand, Waelsch und Dubreuilh nicht übel nehmen, wenn sie — mit Rücksicht auf die Arbeiten von Barlow, Ledermann, Dreysel über osmierbare Substanzen in der Haut — das von Pollitzer durch Osmium geschwärzte angebliche Fett als



Pigment ansehen. Bezüglich des Eczema seborrhoicum kommt Unna nach seinen Osmiumpräparaten zu keinem endgültigen Schluß. In einigen Fällen fand er und Török in der Epidermis und auch in der Kutis mit Osmium geschwärzte Massen, in anderen fehlten sie, so daß er den Befund für die Erklärung der Seborrhoe nicht verwendet und seine bekannte Hypothese des fetthaltigen Schweißes heranzieht. In drei Effloreszenzen von typischen annulärem Eczema seborrhoicum (Unna), Lichen annulatus serpiginosus (E. Wilson), entnommen aus der Haut zwischen den Schultern von zwei Fällen fanden wir die Endothelien der Papillargefäße in ähnlicher Weise, wie früher bei der traumatischen Entzündung beschrieben, von feinster sudanophiler Lipoidsubstanz durchsetzt. Der Form nach waren es feinste Kügelchen, neben vereinzelten etwas größeren Tropfen oder länglichen, auscheinend mehr kristalloiden Stäbchen. Bei längerem Aufenthalt in 10%igem Formalin leidet die Sudanophilie sichtlich, so daß sich baldige Färbung der Gefrierschnitte (Kohlensäurevereisung) empfiehlt. Zur deutlichen Darstellung der kleinsten Gebilde empfiehlt es sich, zum Sudan in der Uhrschale einen Tropfen Osmiumsäure zuzusetzen, die Schnitte aber dann jedenfalls früher aus der Farblösung zu nehmen, bevor sich dieselbe in der Mitte der Schale zu trüben beginnt; doch läßt sich der Nachweis natürlich auch ohne Osmiumzusatz führen. Weiteres fand sich um die derart veränderten Gefäße in den Papillen freiliegendes, nicht in Zellen eingeschlossenes Lipoid, und zwar nicht bloß wie bei der Entzündung nach Epilation in Form eines sudangefärbten Schleiers, dessen einzelne Teile vielfach nicht mehr auflösbar waren, sondern in Form ganz distinkter, schon bei schwacher Vergrößerung sichtbarer Tröpfchenanhäufungen, die fast an die Basalzellen heranreichen und manche Papillenspitze ziemlich dicht erfüllen. Neu war, daß die Kutis-Epidermis-Grenze in manchen Papillen eine deutlich gelbrote Färbung zeigte, was aber nur zum Teil durch Körnchen in den Basalzellen selbst, vielmehr anscheinend auch durch eine Imprägnierung dieser ganzen Gegend durch einen Körper bedingt war, der zwar sudanophil ist, aus den aber mikroskopisch distinkte Tröpfchen nur in geringer Zahl ausgefallen waren oder wegen ihrer



Kleinheit in demselben nicht zu erkennen waren, wie überhaupt eine ganz strenge Lokalisierung des Körpers Schwierigkeiten verursacht, so daß man im allgemeinen nur aussagen kann, in der Kutis-Epidermisgrenze findet sich anscheinend intra- und extrazelluläre sudanophile Substanz. Das Rete fanden wir vielfach davon frei, oder Lipoidtropfen nur in spärlicher Anzahl, so daß jedenfalls von keiner Fortsetzung dieses gleichen Zustandes durch die ganze Epidermis die Rede sein kann. Über der Körnerschicht, also in der Hornschicht, in der hyper- oder parakeratotischen Schuppe fanden wir wieder Lipoid, wie dies bereits Cedercreutz beschrieben. Ähnlich, aber geringer, fanden sich die Gefäßveränderungen noch im Subpapillargefäßnetz, mit welchem sie sich nach abwärts zu begrenzen scheinen.

Intensiver sind dieselben Veränderungen ausgesprochen bei den seborrhoischen Warzen, von welchen wir sieben Effloreszenzen untersuchten und zwar: vier stammend von alten Leuten, drei von Personen im mittleren Alter. In fünf Effloreszenzen zeigten relativ mehr Gefäße eine stärkere Lipoidanhäufung in der dem Gefäßlumen abgewendeten Hälfte der Endothelzelle, vor allem erreichte das in der Papille freiliegende Lipoid eine bedeutendere Menge. Die einzelnen Körner oder Schollen zeigten eine mikroskopisch gut auflösbare Form. Das Lipoid schiebt sich bis zur gleichen Entfernung an die Basalzellen heran, ohne dieselben aber zu erreichen, so daß auf Flachschnitten ein deutlicher Abstand zwischen beiden zu erkennen ist. Nur an vereinzelten Stellen findet sich um diese Körner der nicht mehr auflösbare sudanophile Schleier, manchmal zwischen die Basalzellen reichend. Dagegen finden sich im Unterschied zum Eczema seborrhoicum hier in den Basalzellen öfter deutlichere und größere runde Tropfen, die nach Form und Lage sicher nicht den Melanoblasten angehören. Auch hier ist im Rete das Lipoid in keiner erwähnenswerten Menge vorhanden, dagegen konform mit den Befunden von Cedercreutz wieder anzutreffen über der Körnerschichte in der Hornschichte und in der hyperkeratotischen Schuppe. In einer einem jungen Manne entnommenen kleinen Warze war letztere Schuppe mit Sudan vorwiegend nur diffus gelbrot gefärbt. Im Epithel etwas mehr Lipoid; in den Basalzellen in



Form deutlicher, runder Tropfen, im Rete ab und zu anscheinend auch in den Saftspalten. In den Gefäßendothelien deutlich der schon beschriebene Lipoidgehalt, desgleichen auch in der Kutis und zwar in Form von deutlich unterscheidbaren Körnergruppen, bei intensiver Färbung auch in Form der sudanophilen Schleierbildung um die Gefäße und in den Papillen.

Die intensivere Färbung tritt ein, wenn die alkoholische Sudanlösung in der Uhrschale etwas verdunstet. Doch dürfen die Schnitte — wie erwähnt — nicht bis zur sichtbaren Trübung in der Flüssigkeit verbleiben, weil dann die mit sudanophilen Tropfen überladenen Schnitte für jede Beurteilung unbrauchbar sind; die einzige Vorsicht, die man bei der sonst so einfachen Technik zu beobachten hat. Im Epithel finden sich bei seborrhoischen Warzen nur vereinzelte Leukozyten mit leicht gelbrot gefärbtem Protoplasma und Lipoidtropfen. Leukozyten, in ihrem Protoplasma deutlicher sudanophil und reichlicher Lipoid enthaltend, finden sich in größerer Zahl bei Eczema seborrhoicum.

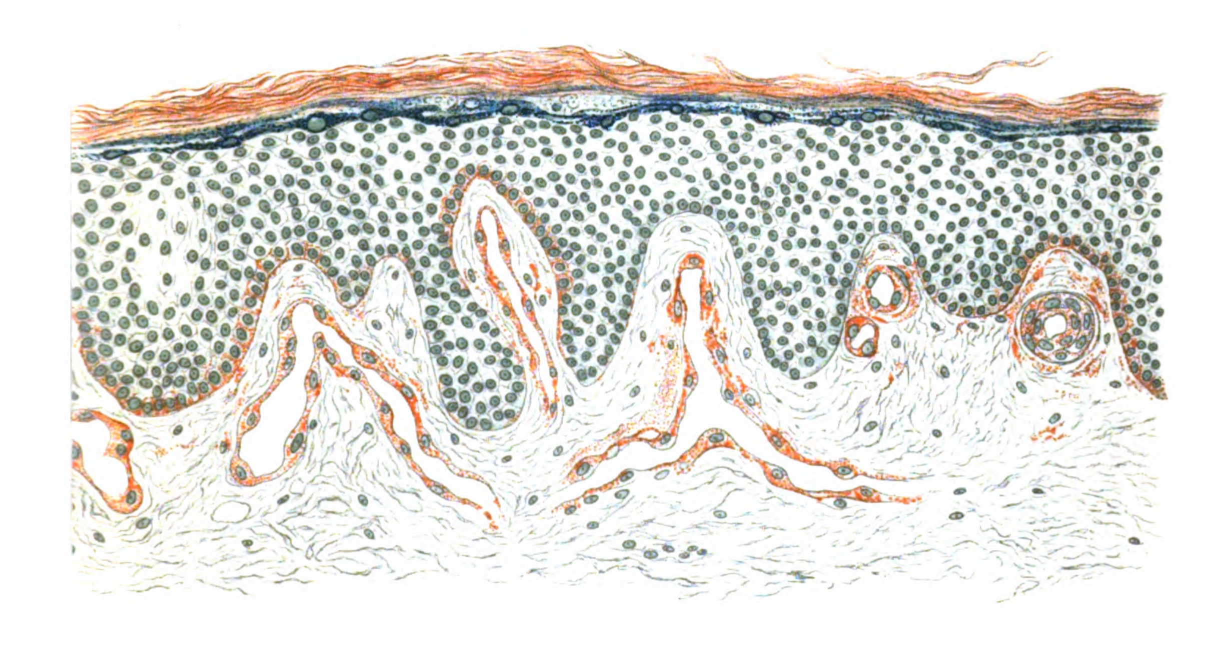
In zwei einem alten Manne entnommenen Warzen, von welchen die eine sehr dunkel pigmentiert war, waren endlich die bisher beschriebenen Kutisveränderungen kaum angedeutet. Im Gegensatz zu der dichten Lipoidinfiltration in den früheren Fällen enthielten hier die Endothelzellen im Schnitt meist nur einen deutlich runden Lipoidtropfen; in der Kutis fand sich kein freies Lipoid, hingegen reichliches in Zellen eingeschlossenes Pigment.

Schon mit Rücksicht auf diese beiden Effloreszenzen wollen wir uns über den Einfluß der Kutisveränderungen auf die Epidermis in keiner Weise äußern, wir legen vielmehr nach diesen Untersuchungen einstweilen bloß Wert auf die Vermutung, daß das Lipoid in der Kutis in Beziehung zur Veränderung der Gefäßwand steht und wahrscheinlich aus der Exsudation stammt. Die Schleierbildung um die Gefäße, der gelbrote (Sudan) Farbenton des fixen Gewebes um die Gefäße und in der Papille, der Lipoidgehalt der Endothelzelle, besonders in ihrer dem Lumen abgewandten Hälfte und ein gewisser Parallelismus zwischen Lipoidgehalt und Entzündung machen eine solche Beziehung wahrscheinlich.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XVIII.

Taf. XVIII gibt einen Schnitt durch eine seborrhoische Warze wieder. Ihre Erklärung ergibt sich aus dem Text.







Kreibich: Seborrhoische Warze.

Lith. Anst. v. [illegible] Leipzig

Aus der dermatol. Poliklinik der Universität in München.
(Vorstand: Prof. Dr. C. Kopp.)

Beiträge zur Ätiologie der Alopecia areata mit experimentellen Untersuchungen über die Thallium-Alopekie.

Von

Dr. **A. Pöhlmann,**
Assistenzarzt.

Unter den Erkrankungen der Haare haben von jeher diejenigen Anomalien, welche mit Haarschwund einhergehen, den Gegenstand besonderen Interesses gebildet. Die „Alopekie“, so bezeichnen wir das Endstadium des Defluvium capillorum, wird im Laufe des Lebens als eine Folge allgemeiner wie örtlicher Schädlichkeiten erworben.

Alle Erkrankungen des behaarten Kopfes, die zu Haarausfall führen können, lassen sich mit Rücksicht auf die maßgebenden ätiologischen Faktoren zwanglos in drei große Gruppen einteilen. Nach dem Schema, das Brocq in seiner pratique dermatologique angibt, sind die Alopekien in folgender Weise einzuteilen:

I. in direkte traumatische Alopekien;

II. in solche, welche durch einen lokalen Prozeß des Haarbodens und der Haare verursacht werden;

III. in Alopekien durch Allgemeinerkrankungen.

Während sich sämtliche bekannten Alopekieformen zwanglos in dieses Schema einreihen lassen, ist die Stellung im System, welche dem kreisfleckigen Haarausfall, der sogenannten Alopecia areata zukommt, noch nicht genügend geklärt. Seit der Aufstellung des Krankheitsbildes der Alopecia areata durch



Sauvages (77) im Jahre 1763 differieren die Meinungen der Autoren über die Ätiologie der Affektion bis zum heutigen Tage; jetzt steht vor allem eine parasitäre, eine trophoneurotische und eine Intoxikationstheorie zur Diskussion.

Die vorliegende Arbeit, die durch Beobachtungen an der hiesigen dermatologischen Poliklinik, sowie durch die Arbeiten Buschkes (16—20) angeregt wurde, beschäftigt sich mit der Frage der Ätiologie der Alopecia areata. Wir dürfen hier vorwegnehmen, daß wir in dieser Arbeit auf Grund des Literaturstudiums, eigener klinischer Beobachtungen und experimenteller Untersuchungen versuchen, den Nachweis dafür zu erbringen, daß die Alopecia areata zwar einen wohl charakterisierten und abgegrenzten Symptomkomplex darstellt, daß aber eine einheitliche Ätiologie der Affektion nicht angenommen werden darf, sondern daß mehrere unter sich ganz verschiedene Ursachen zu dem gleichen Krankheitsbilde führen können.

Unter Alopecia areata[1]) verstehen wir diejenige Form des Haarausfalls, bei welcher inmitten der behaarten Regionen kreisförmige, scharf konturierte, blasse, glatte, haarlose Scheiben auftreten, die lange isoliert bleiben können, meistens aber durch fortdauernde Randvergrößerung und das sprungweise Auftreten neuer Flecke zur Konfluenz gelangen und so gelegentlich zu mehr oder minder allgemeiner Kahlheit führen. Die Kopfhaut an und für sich bleibt bei der Alopecia areata absolut normal (eine manchmal hervortretende Verdünnung und das Eingesunkensein der Haut im Zentrum der Flecke ist die natürliche Folge der Atrophie der Haarbälgel), sekundäre Krankheitsprodukte wie Schuppen, Krusten, Bläschen, Follikulitiden oder Narben fehlen vollständig. Damit allein schon ist ein ausschlaggebendes differentialdiagnostisches Moment gegeben gegenüber den Alopekien nach Seborrhoe, Trichophytie, Favus, Lupus erythematosus, Folliculitis decalvans und ulzerösen Prozessen. Als charakteristisch für die Alopecia areata gilt ferner, daß, solange die Erkrankung noch fortschreitet, die Haare der dem kahlen Fleck unmittelbar angrenzenden Zone gelockert sind und durch leisesten Zug — ohne abzubrechen (im Gegensatz zur Trichophytie!) — epiliert werden können. Die Haare selbst sind meist normal, gelegentlich findet man glatte, nach der Wurzel zu dünner werdende, „Ausrufungszeichen" ähnliche Haarstümpfe, welche den Rand der kahlen Flecke umsäumen. Berücksichtigen wir weiter den bekannten launenhaften Verlauf, die oft sprungweise und überraschende Heilung der Affektion, den negativen histologischen und bakteriologischen Befund, so haben wir positive und negative Kriterien genug, um die Alo-

[1]) Synonyma: Alopecia areolaris, Area Celsi, Area Jonstoni, Porrigo decalvans, Baldringworm, Pelade, Tinea Pellada.



pecia areata als Krankheitsbild sui generis von fast allen anderen mit Alopekie einhergehenden Erkrankungen zu trennen.

Die Differentialdiagnose der Alopecia areata ist also bei nur einigermaßen aufmerksamer Betrachtung der kahlen Stellen auch für den Ungeübten wohl stets eine leichte. Schwierigkeiten bezüglich der Differentialdiagnose kann unseres Erachtens eigentlich nur diejenige Alopekieform bereiten, die Brocq 1885 unter dem Namen Pseudopelade[1]) oder Alopecia atrophicans beschrieben hat. Die Differentialdiagnose zwischen der Alopecia areata und der Gruppe der Pseudopelade wird in den Lehrbüchern meist gar nicht erwähnt oder nur kurz und oberflächlich gestreift. Schon aus diesem Grunde dürfen wir hier die charakteristischen Unterschiede zwischen der Alopecia areata und der Pseudopelade Brocq besprechen, und zwar folgen wir der klaren Darstellung von Arndt (2):

„Während bei der Alopecia areata die Haut im Bereich der meist scharf kreisrunden oder durch Konfluenz benachbarter Herde polyzyklisch begrenzten kahlen Stellen keine wesentlichen Veränderungen zeigt, bestehen bei der Pseudopelade mehr oder weniger hochgradige Veränderungen der Haut. Im Bereich der scharf, aber unregelmäßig zackig begrenzten kahlen Herde, die allmählich einen großen Teil des behaarten Kopfes überziehen können (bevorzugt ist die Scheitel- und die Schläfengegend), ist die Haut glänzend weiß, häufig mit einem Stich ins Rosa, glatt und deutlich narbig. Auf der weißen Fläche sieht man hier und da unscharf begrenzte rosa- bis blaßrote Flecke, die auf Druck vollkommen verschwinden und die nach der Peripherie zu, namentlich in der Umgebung der Haare, häufiger werden und schärfer hervortreten, deren Vorhandensein oft aber nur durch genaueste Besichtigung festzustellen ist. Eine Bläschen-, Pustel-, Krustenbildung in der Umgebung der Follikel ist nirgends nachzuweisen, höchstens eine mäßige Schuppung an der Austrittsstelle der erkrankten Haare. Die hier befindlichen Haare haben ihre normale Länge und Farbe, folgen dem leisesten Zuge, ohne abzubrechen, und sind an ihrer Wurzel von einer sukkulenten, glasig durchscheinenden Scheide umgeben, die der beim Favushaar zu beobachtenden äußerlich vollkommen gleicht, deren mikroskopische und kulturelle Untersuchung bisher aber weder Pilze noch andere spezifische Krankheitserreger ergeben hat. Diese Haarveränderungen bilden ein weiteres wichtiges differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber der Alopecia areata. Bei dieser Affektion sind die leicht ausziehbaren erkrankten Haare atrophisch, zugespitzt, aber weisen nie eine gequollene Scheide auf. Neben den normal langen Haaren finden sich ferner die charakteristischen, an ein Ausrufungszeichen, eine Keule erinnernden Haarstümpfe, die in dieser Menge, abgesehen von seltenen Ausnahmen (Röntgenalopekie), wohl bei keiner anderen Affektion gefunden werden. Neben diesen augenfälligen Veränderungen finden sich in vielen

[1]) Mit der Pseudopelade Brocq ist zweifellos identisch eine von Dreuw (26) 1910 als „Alopecia parvimaculata“ beschriebene Form kreisfleckiger Alopekie.



Fällen von Alopecia areata die an Herpes tonsurans capillitii erinnernden, im Niveau der Haut liegenden oder dasselbe nur wenig überragenden, meist tiefschwarzen komedonenartigen Stümpfe, die sich mit Leichtigkeit ausdrücken lassen. Von all dem ist bei der Pseudopelade nichts zu konstatieren. Während die Alopecia areata im Bereich der von ihr befallenen Gebiete meist eine völlige Kahlheit herbeiführt, finden sich im Bereich der narbig-kahlen Stellen der Pseudopelade häufig mehr oder weniger umfangreiche Büschel gut erhaltener Haare, wodurch das Aussehen der Plaques ein sehr unregelmäßiges wird.

Subjektiv bestehen meist bei beiden Affektionen keine Beschwerden. Hin und wieder klagen die mit einer Pseudopelade behafteten Patienten über ein mäßiges Jucken, was auch bei Alopecia areata vorkommen kann und hier wohl oft auf eine gleichzeitig bestehende Seborrhoe zu beziehen ist. Auch in ihrem Verlauf und ihrer Prognose unterscheiden sich beide Affektionen recht wesentlich.

Während bei der Alopecia areata, abgesehen von den seltenen schweren Fällen, in denen es in kurzer Zeit zu einem vollständigen Verlust der Kopf- und Körperhaare (Augenbrauen, Zilien, Bart-, Achselhöhlen- und Schamhaare) kommt, nach kürzerer oder längerer Zeit ein Stillstand eintritt, der fast immer von einer Restitutio ad integrum gefolgt ist (wenn allerdings häufig noch nach Jahren Rezidive eintreten), ist der Verlauf der Pseudopelade ein progredienter; es ist ein langsam, aber stetig fortschreitender, durch keine Therapie mit Sicherheit aufzuhaltender Prozeß.

Stillstände kommen vor. Von einer Restitutio ad integrum kann natürlich keine Rede sein, da im Bereich der erkrankten narbigen Partien die Follikel meist vollständig zu Grunde gegangen sind."

Wir dürfen hier nochmals dahin zusammenfassen, daß die Alopecia areata mit ihrem wohlbekannten Symptomkomplex ein scharf umschriebenes Krankheitsbild darstellt, dessen Diagnose kaum jemals wesentliche Schwierigkeiten bieten kann. Dementsprechend wird ja auch die Sonderstellung, welche die Alopecia areata unter den bekannten Alopekieformen einnimmt, allgemein anerkannt. Um so mehr differieren, wie schon erwähnt, die Meinungen der Autoren über die Ätiologie der Affektion.

Nachdem im Jahre 1839 Schönlein und 1843 Gruby den Favuspilz und das Mikrosporon entdeckt hatten, lag es nahe für die Schädigung des Haarbodens auch bei der Alopecia areata das Eindringen von Mikroben verantwortlich zu machen. Besonders Bazin und seine Schüler schlossen sich



der Auffassung der Alopecia areata als einer parasitären Erkrankung an und gingen soweit, dieselbe mit dem Herpes tonsurans („Teigne tondante") zusammenzuwerfen. Später wurden vor allem Sabouraud und Lassar Vertreter der parasitären Theorie der Alopecia areata.

Als erster Pilzentdecker bei der Alopecia areata wird Gruby 1843 genannt. Durch Sabouraud konnte jedoch der Nachweis erbracht werden, daß Gruby ebenso wie später (1860) Stein gar nicht die heutige Alopecia areata, sondern Fälle von Mikrosporie beschrieben hatten! Malassez (55) und Courrèges fanden dann 1874 hyphenlose Sporen, die in den Epidermisschuppen der Area wucherten, Eichhorst (28) 1879 in einem Fall „einen dem Mikrosporen furfur ähnlichen oder nahe verwandten Pilz". Von Sehlen (85) und fast gleichzeitig Thin (92) beschrieben Kokken, die tief im Haarbalgtrichter oder zwischen Haar und Wurzelscheide wucherten. Michelson (57) faßte dann in einer eingehenden Arbeit die Angaben über Area Celsi aus der Zeit bis 1880 zusammen, indem er besonders jene der Anhänger der Pilzhypothese der Kritik unterzieht und kommt zu dem Schlusse, daß ebensowenig durch neuere wie durch die einschlägigen älteren Beobachtungen die ätiologische Beziehung pflanzlicher Parasiten zur Area Celsi erwiesen sei. In einer zweiten Arbeit 1886 beschäftigt sich Michelson mit den von v. Sehlen beschriebenen und auf der 58. Vers. d. Naturf. u. Ärzte in Straßburg 1885 demonstrierten „Area-Mikrokokken" und gelangt durch genaue mehrmonatliche Untersuchungen zu der Überzeugung, daß erstere nicht nur nicht keinen spezifischen Wert für die Area Celsi haben, sondern der Ausdruck eines normalen Zustandes sind. Der von Sabouraud als Areataerreger beschriebene Mikrobazillus erwies sich als identisch mit seinem „Micrococcus Seborrhoeae" beziehungsweise dem Unna-Hodaraschen Aknebazillus. Der Vollständigkeit halber seien noch die Namen Robinson (73), Kasanli (46) und Buchner (15) aufgeführt, deren Mikrobenbefunde ebensowenig als für Alopecia areata spezifisch anerkannt werden konnten.

Diese Übersicht der „Pilzentdecker" bei Alopecia areata hat heute höchstens historisches Interesse; die mit den Hilfsmitteln der modernen Bakteriologie bei Fällen von Alopecia areata ausgeführten Untersuchungen haben zu einem positiven verwertbaren Resultat bisher nicht geführt. Die spezifische Pathogenität der beschriebenen Mikroorganismen ist unerwiesen und wurden dieselben schon in der gewöhnlichen Oberhautflora des Kopfes und auch bei normalen oder anderweitig erkrankten Haaren gefunden. Auch histologisch konnten in Schnitten der Areahaut Mikroben noch nicht nachgewiesen werden.



Was Impfexperimente betrifft, so ist es Lassar (52) einmal gelungen, mit den Ausfallhaaren eines typischen Areatafalles fleckförmigen Haarausfall bei Mäusen hervorzurufen und Blaschko will beobachtet haben, daß ein an Alopecia areata leidender Patient, der sich aus Neugierde (!) Schuppen der kahlen Stelle auf die behaarte Haut des Vorderarmes eingerieben hatte, dort neue typische kahle Flecke provozierte. Von diesen beiden Mitteilungen abgesehen sind bis jetzt alle experimentellen Übertragungsversuche vom Menschen auf Hunde, Katzen, Kaninchen, Meerschweinchen und Mäuse mißlungen. Lassar selbst spricht sich trotz seiner oben erwähnten Beobachtung später (52) dahin aus, daß die uns zu Gebote stehenden Versuchstiere gegen die Alopecia areata immun zu sein schienen.

Die Frage der Kontagiosität der Alopecia areata wurde in neues Licht gerückt und schien ihrer Lösung nahe, als Beobachtungen von epidemischem Auftreten der Affektion in Kasernen, Internaten und Schulen veröffentlicht wurden.

Die ersten Epidemien wurden in Frankreich beschrieben.

Nach Annequin[1]) werden in den französischen Militärhospitälern jährlich nicht weniger als 2000 bis 2500 Fälle von Alopecia areata behandelt. Meist handle es sich um Gruppenerkrankungen zusammenlebender Soldaten (einzelner Kompagnien, einzelner Korporalschaften), die in evidenter Weise gleichzeitig an kreisfleckiger Kahlheit erkrankten, nachdem ein an derselben Affektion leidender Rekrut oder Reservist bei ihnen neu eingestellt worden sei. Die Alopekie trete vorzugsweise am Hinterkopf und den Schläfen auf, wo die Kappe oder der Helm fest anliegen, und habe man mehrfach die Beobachtung gemacht, daß, wenn die Ansteckung durch die von einem Soldaten auf den andern übertragene Kopfbedeckung vermittelt worden sei, auch der erste alopekische Fleck bei beiden genau dieselbe Region des Kopfes einnahm. Nach der Kopfbedeckung spielten die Bürsten und Scheren des Regimentsfriseurs den wichtigsten Faktor bei der Infektion.

Im Anschluß an diese ersten französischen Mitteilungen wurde dann aus Italien, England und Österreich über epidemisches Auftreten von Alopecia areata in Internaten und Schulen berichtet.

Tommasoli (93) beobachtete, daß in einem Mädchenpensionat ein 15jähriges Mädchen, welches einen schweren Ileotyphus durchgemacht hatte, in der Rekonvaleszenz an typischer Alopecia areata erkrankte. Wegen der vorausgegangenen typhösen Erkrankung nahm Tommasoli an, die Alopekie sei im vorliegenden Falle der Ausdruck trophischer Störungen der Haut infolge des Typhus und unterließ deshalb eine Isolierung des

---

[1]) Zitiert nach Unna-Bloch (99).

Mädchens. Innerhalb eines Monats erkrankten nun zehn andere Mädchen und zwar sämtlich Schlafgenossinnen der ersteren Patientin an Alopecia areata, während die Mädchen aus den übrigen Schlafsälen des Instituts ausnahmslos von der Krankheit verschont blieben.

Auch die beiden von Bowen (13) beschriebenen Areata-Epidemien kamen in einem Asyl junger Mädchen zur Beobachtung: Der erste Fall trat bei einem elfjährigen Mädchen auf, das seit acht Jahren dem Institut angehörte. Innerhalb einiger Wochen erkrankten nun 68 Kinder bei einer Gesamtzahl von 69 Insassen. Das zuerst erkrankte Mädchen verließ dann das Institut und war sechs Jahre abwesend, während welcher Zeit sie jedoch nicht frei von der Affektion sein konnte, da einige Wochen nach der Wiederaufnahme wieder 26 Kinder an Alopecia areata erkrankten.

Kaposi (45) endlich konnte 1899 in der Wiener dermatologischen Gesellschaft über eine Alopecia areata-Epidemie in einem Waisenhaus berichten, in welchem gleichzeitig 14 Knaben und ein Mädchen an den charakteristischen Erscheinungen der Alopecia areata erkrankt waren.

Außer dem allerdings sehr instruktiven Tatbestand des Auftretens von Areata bei in engem Kontrakt lebenden Personen bringen die Mitteilungen von Tommasoli, Bowen und Kaposi weiteres erwähnenswertes Beweismaterial zur Kontagiositätsfrage nicht bei, insbesondere waren die bakteriologischen Untersuchungen auch bei den erwähnten Epidemien stets negativ verlaufen.

Von deutscher Seite wurde 1904 eine Partialepidemie kreisfleckigen Haarausfalls von Th. Mayer (61) unter der Polizeimannschaft Berlins beschrieben. Wir dürfen auf diese Epidemie näher eingehen, weil sie sehr genau beobachtet und ihre Ausbreitung genau verfolgt werden konnte, und vor allem, weil sie eine direkte serienartig sich vollziehende Übertragung der Alopecia areata demonstriert („affiliation de deux cas consécutifs" Sabouraud).

In den Sommermonaten 1904 erkrankten in Berlin von den 35 Polizeibeamten eines bestimmten Reviers ein Wachmann mit den Erscheinungen einer schweren, durch Monate sich hinziehenden Alopecia areata. Während dessen Alopekie noch fortdauerte, wurde ein zweiter Beamter in gleicher Weise von Alopecia areata befallen, die ebenfalls Monate lang persistierte. An die Erkrankung des zweiten Beamten schloß sich die eines dritten, ebenfalls eine typische Areata, an. Es folgte dann das Befallenwerden eines vierten, dann sukzessive das eines fünften, sechsten Angehörigen desselben Reviers, bis endlich zwölf dem gleichen Wachgebiete angehörende Mannschaften Erscheinungen von Alopecia areata aufwiesen.

Bei diesen von Mayer beobachteten gehäuften Alopecia areata-Erkrankungen spricht gegen eine trophoneurotische Ursache von vornherein das gehäufte Auftreten der Affektion bei einer Anzahl von ausgesucht kräftigen, starken, blühend gesunden Männern. Bei keinem der Patienten hatte die sorgfältig aufgenommene Anamnese und Untersuchung das Vorhandensein oder Vorausgehen einer erschöpfenden Erkrankung, einer Verletzung, eines Nervenchoks oder Anwesenheit von Neuralgien

ergeben. Auch waren Beziehungen zwischen der Alopekie und eventueller dentaler Reizung im Sinne Jacquets (vgl. später) nicht festzustellen gewesen. Irgendwelche Anhaltspunkte für die Annahme trophischer Störungen sind also bei der Gesamtheit der Fälle nicht zu ermitteln, dagegen sprechen verschiedene Momente dafür, daß in diesen Fällen eine Übertragung der Affektion stattgefunden hat.

Die äußeren Bedingungen für die Übertragung des eventuellen Kontagiums waren gegeben: Die zwölf Erkrankten gehörten einem und demselben Wachbezirk an. Da nun für die Angehörigen eines solchen Reviers im Wachlokal nicht ebensoviele Betten vorhanden sind als der Zahl des Personals entsprechen würde, so müssen die vorhandenen wenigen Betten sowohl den Mannschaften, welche in der betreffenden Nacht Innendienst haben, als auch denen, die vom Patrouillendienst in die Wache zurückkehren, als Ruhelager dienen. Dabei trat natürlich öfter der Fall ein, daß ein Gesunder dieselben Kissen benützte, die ein haarkranker Kamerad kurz vorher verlassen hatte. Hierbei konnten auch die der Haftung eines Kontagiums günstige Bettwärme, ferner der stundenlange Kontakt mit den eventuell infizierten Bettstücken als besonders übertragungsfördernde Momente in Betracht kommen. Und tatsächlich war bei der überwiegenden Zahl dieser Fälle die Areata an der hinteren und seitlichen Zirkumferenz des Schädels lokalisiert, also an den der Berührung der Bettstücke am meisten ausgesetzten Stellen. Nachdem nun diese Infektionsgelegenheit in immer erneuter Weise Monate hindurch gegeben war und in direkter serienartiger Reihenfolge sonst ganz gesunde und kräftige Männer erkrankten, muß in diesen Fällen trotz des negativen bakteriologischen Befundes die Annahme einer Übertragung der Alopecia areata die einzig befriedigende Erklärung bilden.

Da in Süddeutschland ein epidemisches Auftreten von Alopecia areata bisher noch nicht beobachtet worden ist — wir wenigstens konnten eine diesbezügliche Veröffentlichung in der Literatur nicht finden — halten wir die Veröffentlichung einer Areata-Epidemie in einem hiesigen Knabeninternat von Interesse.[1])

---

[1]) Nach den bei dem Londoner Dermatologenkongreß festgestellten Daten scheint die Alopecia areata sich in Europa mehr und mehr auszubreiten! Wenn die Area Celsi auch in allen Zonen des Erdballs vorkommt, so ist ihre Häufigkeit in verschiedenen Ländern und bei verschiedenen Rassen durchaus verschieden. Am meisten soll sie in Frankreich verbreitet sein, wo sie mindestens 4% der sämtlichen statistisch registrierten Hautkrankheiten ausmacht. Dann kommen in absteigender Linie, soweit die nicht ganz zuverlässigen Statistiken einen Überblick gewähren, England, Amerika, Deutschland (ca. 1%), Österreich und endlich Rußland, wo man sie nur wenig kennt. (cf. Sack in Mraček's Handbuch.)

Dieselbe wurde von dem behandelnden Arzt der Anstalt, Herrn Hofrat Dr. R. von Hoesslin, zuerst festgestellt; Herr Hofrat von Hoesslin übergab dann seine Aufzeichnungen über die Epidemie an Herrn Professor Kopp und überließ mir Herr Professor Kopp dieselben zur Veröffentlichung, wofür ich an dieser Stelle meinen Dank aussprechen darf.

Am 29. März 1906 wurden v. Hoesslin die beiden ersten erkrankten Knaben vorgestellt, nachdem der die Aufsicht führenden Schwester bei beiden kahle Stellen im behaarten Kopfe aufgefallen waren.

Bei dem ersten Knaben A.K., 11 Jahre alt, fand sich teils auf dem Felsenbein, teils auf dem Scheitelbein oben und hinten von der Ohrmuschel eine halbmondförmige Stelle, deren nach dem Scheitel zu gelegener Rand der natürlichen Haargrenze entsprechend auch bogenförmig verlief. Diese 6·5 *cm* lange und 4 *cm* breite Stelle machte im ganzen einen kahlen Eindruck, die Farbe der Haut war gelblich, elfenbeinglänzend. Am Rande fand sich ein 1 *cm* breiter Streifen kurzer Haare, die weiter auseinanderstanden als die Haare am übrigen Kopf und sich durch Zug leicht epilieren ließen. Nach dem Zentrum des kahlen Fleckes zu waren die Haare noch kürzer und standen noch entfernter. Die Mitte der betreffenden Stelle war ganz haarlos. An der Stelle der früheren normalen Haargrenze fanden sich oben spärliche, unten reichliche 0·5 *cm* lange zarte Härchen, die dem Zug mit der Pinzette noch Widerstand leisteten. Auf dem Stirnbein in der Medianlinie, 4 *cm* entfernt vom Haarwirbel, war eine zweite, fast kreisrunde Stelle von 3·5 *cm* Durchmesser, auf der die Haare so spärlich standen, daß die Haut durchsah. Die Haare im Zentrum zart, ca. 1 *cm* lang, hafteten noch fest, während die Haare in der Peripherie weiter auseinanderstanden, starrer und leicht ausziehbar waren. Von dieser Stelle durch eine Brücke normalen Haares getrennt, fand sich eine pfennigstückgroße Partie, auf welcher die Haare halb so lang aber eben so dicht wie in der Umgebung standen. Auf einer weiteren Stelle am Hinterkopf in der Medianlinie, 3 *cm* abwärts vom Wirbel, standen zwar die Haare noch dicht, aber fiel die gelbe elfenbeinglänzende Farbe des Grundes auf. Rechts unten von dieser Stelle eine fast kreisrunde Partie von $1^1/_2$ *cm* Durchmesser mit zahlreichen Lanugo ähnlichen zarten Härchen und nur vereinzelten Haaren von normaler Dicke und Länge. Auf dem rechten Hinterkopf noch 6 weitere haarlose Flecke, die sich von der normal behaarten Kopfhaut hell abhoben; die größte derselben maß $^1/_2$ *cm* in jeder Richtung. Die mikroskopische Untersuchung epilierter Haare ergab keinerlei Veränderungen.

Bei dem zweiten Knaben J. B., 8 Jahre alt, fand sich eine kahle Stelle 5 *cm* hinter dem linken Ohr, 2:1 *cm* im Durchmesser, die Haare fehlten vollständig, die Haut erschien weißlich, glänzend. Eine zweite lichte Partie über der rechten Schläfe, Durchmesser 1:2·5 *cm*, der Grund weißlich glänzend und mit ganz zarten Härchen besetzt. Ein weiterer kleiner absolut kahler runder Fleck nahe der Medianlinie $2^1/_2$ *cm* von



der Stirnhaargrenze entfernt. Bei beiden Knaben war der übrige Haarboden von völlig normalem Aussehen, dicht behaart, insbesondere ohne jede Hautaffektion.

Nach diesem charakteristischen Befund war Hoesslin die Diagnose Alopecia areata außer Zweifel, und da ihm auffiel, daß am gleichen Tag in einem Pensionat zwei Fälle zur Vorstellung kamen, veranlaßte er, daß sämtliche Kinder des großen Pensionats — im ganzen 251 — durchgesehen wurden.

Dabei stellte sich heraus, daß bei den Mädchen nicht ein einziger Fall von Alopecia areata vorgekommen war (Knaben und Mädchen sind sowohl im Internat als auch auf dem Schulweg und in der Schule getrennt!), während bei den Knaben am ersten April 10 weitere verdächtige Fälle von Haarerkrankung vorgestellt wurden.

Bei diesen sämtlichen 10 Knaben handelte es sich wieder um charakteristische Fälle von Alopecia areata, die zum Teil einen frischeren, zum Teil einen schon älteren Eindruck machten. Am auffälligsten stellte sich die Affektion bei einem 12jährigen Knaben dar, dessen Haarboden so bedeutende Veränderungen zeigte, daß bei ihm vielleicht der Ausgangspunkt der ganzen Epidemie zu erblicken war:

J. L., 12 Jahre alt. 3 *cm* vom Wirbel nach vorne, über den ganzen Vorderkopf ausgebreitet begann der Haarausfall. Fast der ganze Bezirk, der zwischen der Stirnhaargrenze und einer von der einen zur anderen Ohrmuschel gezogenen Linie liegt, war von der Erkrankung ergriffen. Über dieser ausgedehnten Fläche lagen sehr zahlreiche, ca. 40 kahle Stellen mit gelblichem, elfenbeinglänzendem Untergrund, zwischen denen immer einzelne stehen gebliebene Haarbrücken sichtbar waren; aber auch diese noch behaarten Stellen wiesen eine Verminderung des Haarwuchses auf und waren die Haare auffallend dünn. Noch ein kleinerer kahler Herd nahe am Wirbel.

Im Alter der Affektion am nächsten stund diesem Knaben ein 8jähriger Knabe F. W., bei dem über den ganzen Kopf zerstreut zahlreiche Stellen mit lichter Behaarung sowie auch kleinere ganz kahle Flecke auffielen. Nur der unterste Teil des Hinterhauptes zeigte normale Behaarung.

Ähnlich diesem Falle, aber etwas leichter, war der des 9jährigen Knaben M. S. gelagert. Bei ihm fanden sich links in der Vorderhaupt- und Schläfengegend zahlreiche diffus lichte und 3 etwas größere, ganz kahle Flecke mit glattem weißen Untergrund. Diese zahlreichen lichten, mit nur spärlichen Haaren besetzten Flecke wiesen auch die Fälle J. W., 6 Jahre alt und K. K., 10 Jahre alt, auf. Außerdem waren bei beiden noch 3—4 fast ganz kahle Flecke von 0·5—1 *cm* Durchmesser vorhanden, an der Peripherie derselben waren noch einige wenige leicht ausziehbare Haare stehen geblieben. In weiteren 5 Fällen (bei den Knaben F. G. 11 Jahre, H. B. 12 Jahre, H. M. 12 Jahre, J. R. 11 Jahre und A. F. 14 Jahre alt) fanden sich nicht diffus verbreitete Lichtungen, sondern nur



ausgesprochen kahle Stellen von 0·3—2 *cm* Durchmesser und von dem charakteristischen Aussehen der Areata in der Zahl von 1—5 Flecken.

Im Laufe der nächsten 3 Wochen kamen dann noch weitere 14 Fälle zur Beobachtung. In 8 von diesen Fällen waren im Lauf der kommenden Monate diffus zerstreute Lichtungen der Haare entstanden, daneben einzelne ganz kahle Flecken von geringem Durchmesser, meist von Erbsen- bis ungefähr 5-Pfennigstückgröße. Die haarlosen Flecken hatten teils kreisrunde, teils längliche ovale Form, der Grund war gelbweißlich, elfenbeinglänzend, auf einzelnen Flecken waren noch einige Haare stehen geblieben, auf anderen war es schon zum Nachwuchs von feinen Lanugohärchen gekommen. An vielen Stellen waren die Follikelöffnungen der ausgefallenen Haare noch sichtbar. In den sechs anderen Fällen fehlten die zerstreuten diffusen Lichtungen, dagegen waren bei ihnen auch ganz deutliche Kahlflecke entstanden, die aber sämtlich einen geringeren Durchmesser hatten und nur bei zwei Knaben etwas ausgedehnter, etwa bis zu 2 *ccm* groß waren.

Kurz vor Schulschluß wurden sämtliche Knaben noch einmal untersucht, da dieselben um diese Zeit in die Heimat entlassen wurden. Es war kein einziger Fall zur Heilung gekommen; wenn auch auf einzelnen Stellen ein deutlicher Nachwuchs von Haaren auffiel, so hatten sich dafür andere neue kahle Flecke ausgebildet. Doch fiel auf, daß es bei den im April neu zugegangenen Fällen bis Mitte Juli nicht entfernt zu solch großen Kahlflecken gekommen war, wie die Ende März und am ersten April vorgestellten Fälle sie aufgewiesen hatten.

Daß es sich bei dem gleichzeitigen Auftreten so zahlreicher Fälle von Alopecia areata in einem Knabenpensionat um eine Epidemie von Alopecia areata gehandelt hat, kann wohl kaum bezweifelt werden, wenn man bedenkt, daß von insgesamt 105 Knaben 26, also ca. 25% erkrankten und zwar im Verlaufe weniger Wochen. Die Knaben verschiedenen Alters waren zwar in der Schule und auch auf dem Schulwege getrennt, im Hause aber kamen sie beim Spielen, Singen und anderen Übungen fortwährend miteinander in Berührung, es war also reichlich Gelegenheit zur Übertragung eines eventuellen Kontagiums vorhanden. Und an ein Kontagium muß gedacht werden, denn hätten irgendwelche anderen Verhältnisse im Hause die Schuld getragen, so ist nicht einzusehen, warum nicht auch bei den Mädchen, die im gleichen Gebäude wohnen und die gleiche Lebensweise führen, aber bei der streng klösterlichen Erziehung weder bei den Mahlzeiten noch beim Spielen mit den Knaben zusammen kommen, ein Erkrankungsfall sich ereignet hat.





Die Therapie bestand in allen Fällen in spirituösen, leicht hautreizenden Einreibungen, die bis zum Schlusse des Schuljahres eine merkliche Besserung nicht zu erzielen vermochten. Die sämtlichen erkrankten Knaben wurden am 15. Juli in die Heimat entlassen und kamen erst Mitte Oktober wieder zur Untersuchung. 16 von den erkrankten Knaben waren wieder in das Pensionat zurückgekehrt. Bei 12 von denselben war völlige oder nahezu völlige Heilung eingetreten, bei den vier übrigen waren noch mehr oder weniger deutliche Lichtungen vorhanden, doch war auch bei diesen Knaben eine bedeutende Besserung eingetreten, insbesondere keine frischen Erkrankungsherde nachweisbar. Außerdem waren mittlerweile bei zwei bis Beginn der Schulferien anscheinend gesund gebliebenen Knaben kleine, aber auch schon in Heilung begriffene typische Areataherde aufgetreten.

Alopecia areata bei Geschwistern.

Nicht nur die Tatsache des Vorkommens größerer Epidemien von Alopecia areata ist geeignet die parasitäre Theorie derselben zu stützen, sondern auch die verschiedentlich gemachte Beobachtung, daß in einer Familie sonst ganz gesunde Geschwister nacheinander an Alopecia areata erkrankten.

Die diesbezüglichen Mitteilungen sind allerdings nur spärliche, mir wenigstens sind bei Durchsicht der Literatur nur fünf hierher gehörige Beobachtungen bekannt geworden (Blaschko 10, Gamborg 31, Mayer 61, Pinkus 65 und Plonsky 67).

Da die mitgeteilten Fälle alle ganz ähnlich sich verhalten, seien, um unwesentliche Wiederholungen zu vermeiden, ausführlicher nur die beiden interessanten Doppelfälle aus der Lassarschen Klinik mitgeteilt, die von Plonsky veröffentlicht wurden.

Erste Beobachtung Plonskys: Patient Max S., 9 Jahre alt, litt nach Angabe seiner Mutter seit 6 Monaten an stetig zunehmenden Haarausfall. Man sah hauptsächlich in Scheitelhöhe eine Anzahl kreisrunder haarloser Stellen von 50-Pfennigstück- bis Markstückgröße. Nach dem Hinterkopf zu zogen große kahle Flecke von unregelmäßigerer Konfiguration, an denen aber deutlich noch die Konfluenz aus ursprünglich runden Flecken am Rande wahrnehmbar war. Die Haut der kahlen Flecke war von normaler Farbe ohne jede Schwellung, glatt und ohne Schuppen oder sonstige Auflagerungen. Diagnose: Alopecia areata.

Drei Wochen später brachte die Mutter die 6jährige Schwester dieses Knaben mit dem Bemerken, sie habe beim Kämmen des Kindes eine kahle Stelle auf dem Kopfe bemerkt. Auch dieses Kind zeigte sich



an typischer Alopecia areata erkrankt. Beide Geschwister waren gesund, in befriedigendem Ernährungszustand, frei von jeder nervösen Störung und hatten in letzter Zeit keine schwächenden Krankheiten, Verletzungen usw. überstanden. Beide Kinder benützten das gleiche Kammzeug.

Zweite Beobachtung Plonskys: Anna K., 10 Jahre alt, stellte sich mit großen kahlen Stellen auf dem Kopfe vor, die den Umfang eines Fünfmarkstücks bis eines Handtellers erreichten, teils isoliert lagen, teils konfluierten. Die Haut der kahlen Flecke wie auch des übrigen behaarten Kopfes zeigte keine Abnormitäten. Dieser Haarausfall sollte nach Angabe der Mutter bereits seit ca. einem Jahre bestehen. Gleichzeitig mit diesem Kind wurde ihre 6 Jahre alte Schwester Grete K. vorgestellt. Der Kopf dieses Mädchens war bis auf einige auf dem Scheitel stehen gebliebene Büschel ganz kahl, erst in Höhe der Protuberantia occipitalis externa fing der Haarwuchs wieder an, der gegen die kahle Fläche in Bogenlinien abgegrenzt war.

Die Augenbrauen fehlten. Die Haut war glatt, von normaler Farbe, ohne jede Auflagerung. Der Zustand bestand seit einem halben Jahre, die Erkrankung setzte also ein halbes Jahr (nach Angabe der Mutter) nach dem Beginn der Erkrankung bei der Schwester ein. Es handelte sich um gut genährte Kinder von kräftiger Konstitution, die stets gesund gewesen waren. Beide benützten dasselbe Kammzeug. Von Interesse ist, daß als Infektionsquelle vielleicht eine Schulfreundin in Betracht kam, die den gleichen Haarausfall gehabt haben sollte.

Ebenso instruktiv sind die beiden von Mayer (61) veröffentlichten Beobachtungen:

1. Ein 6jähriger, sonst gesunder Knabe erkrankte an kreisförmigem Haarausfall der Scheitelgegend, der sich in kurzer Zeit durch Hinzutreten neuer und Konfluenz der alten Herde zu einer bogenförmig begrenzten, von der Scheitelmitte bis zur rechtsseitigen Ohren- und Schläfenregion reichenden Areata vergrößerte. Pilzbefund negativ. Nach mehrwöchentlichem Bestande der Affektion erkrankte die um ein Jahr ältere Schwester des Knaben. In der Mitte des Scheitels, etwas seitwärts vom Haarwirbel war eine haarlose, glatte, blasse Stelle aufgetreten, ohne irgendwelche entzündlichen Erscheinungen und ohne Pilzbefund.

2. Drei Knaben der gleichen Gemeindeschule, 7, 6½ und 7 Jahre alt, sonst kräftige, gesunde Knaben und spezielle Spielkameraden, erkrankten nacheinander an typischer Alopecia areata: Zunächst F. M. mit einem schnell zu Fünfmarkstückgröße sich ausbreitenden Herd der Parietalregion, wenige Wochen darnach P. H. mit mehreren linsen- bis pfennigstückgroßen Herden, die hauptsächlich der Okzipitalregion angehörten, endlich C. B. mit einer talergroßen Areata der Hinterhauptsgegend und einem entlang der Nackenhaargrenze sich ausbreitenden Haardefekt. Die kahlen Hautpartien zeigten bei den drei Patienten keine Spur von Entzündung, Pilze konnten nicht nachgewiesen werden.

Daß das in Frage stehende Kontagium sich sehr lange Zeit virulent erhalten kann, wird durch die



Beobachtung Gamborgs (31) demonstriert:[1]) In ein und derselben Familie erkrankte zuerst ein 13jähriges Mädchen an Alopecia areata; zwei Jahre später, als ersteres schon geheilt war, kam ihre 3jährige Schwester mit derselben Affektion in ärztliche Behandlung.

Gleich gelagert ist folgende Beobachtung Blaschkos (10): Bei einem Knaben war eine Alopecia areata fast geheilt. Zwei Jahre früher war die ältere Schwester an der gleichen Affektion erkrankt gewesen, bis zu ihrer Heilung vergingen $1^1/_2$ Jahre. Zwei Monate nach der Heilung war dann der Bruder erkrankt.

Endlich liegt noch in den Verhandlungen der Berliner dermatol. Ges. eine kurze Mitteilung von Pinkus (65) vor, welcher typische Alopecia areata bei drei Geschwisterpaaren beobachten konnte.

Es bleibt also auf jeden Fall als Tatsache bestehen, daß unter Geschwistern der eine Teil das typische Krankheitsbild der Areata einige Zeit nach dem andern Teil erwerben kann.

Da es sich in den beschriebenen Fällen stets um sonst ganz gesunde Kinder handelte, die von jeder akuten, chronischen und sonstigen konstitutionellen oder nervösen Erkrankung frei waren, auch Verletzungen ausgeschlossen werden konnten, so fehlt uns jeder Anhaltspunkt, diese Fälle im Sinne einer trophoneurotischen Ätiologie zu erklären. Nachdem ferner zugegeben worden war, daß oft das gleiche Kammzeug, oft wohl auch das gleiche Kopfkissen und dieselbe Kopfbedeckung benützt worden waren, ist vielmehr, besonders mit Rücksicht auf das zeitliche Nacheinander des Erkrankungsbeginns, die Annahme einer Verschleppung eines Krankheitserregers von Kind zu Kind die naheliegendste und ungezwungenste Erklärung.

Wir haben dann freilich die Frage zu beantworten, warum die Alopecia areata bei Geschwistern so selten beobachtet wird, wo sie an und für sich doch keine zu seltene Affektion darstellt. Wir müssen hier annehmen, daß zur Haftung des fraglichen Erregers der Areata eine gewisse Disposition des Infizierten notwendig ist. Diese Disposition ist ein unbedingtes Erfordernis für das Zustandekommen der Infektion auch bei anderen Haarerkrankungen. So beobachtete

[1]) Vgl. von diesem Gesichtspunkt aus auch die von Bowen beschriebene Epidemie (p. 639).



z. B. Dreuw (26), daß ein Knabe, der jahrelang mit seinem gleichzeitig an Trichophytie (positiver Pilznachweis) · und Alopecia parvimaculata erkranktem Bruder zusammenschlief, doch frei von beiden Erkrankungen blieb!

Gegen die Beobachtungen von epidemischem usw. Auftreten von Alopecia areata sind von jeher — und nicht nur von Seite der Anhänger der nervösen Theorie verschiedene Einwände erhoben worden.

Dehu (24), der das umfangreiche französische Material kritisch durchgearbeitet hat, kommt zu dem Resultat, daß es sich in den Fällen von epidemischem Auftreten der „Alopecia areata" oft um Verwechslung mit larvierter Trichophytie beziehungsweise Mikrosporie gehandelt habe; und daß ferner, als infolge der strengen französischen Verordnungen, die den Erkrankten für längere Zeit vom Schulbesuch und Militärdienste ausschließen, eifrigst nach epidemischen Herden gesucht wurde, alle Haarschwundformen, die auch nur entfernte Ähnlichkeit mit der „Pelade" hatten, häufig in diese Rubrik gekommen seien (jeder Haardefekt, Narben, zum Zweck der Simulation vorgenommene Epilationen usw.).

Auch Abraham (1) glaubt mit Hutchinson und Crocker, daß manche Fälle von Alopecia areata auf Infektion mit Trichophyton tonsurans beruhten, obwohl die erkrankten Partien auch in diesen Fällen rein weiß, die Haare nicht abgebrochen und die Haut glatt seien. Ebenso vermutet Joseph (42—44), daß es sich bei den als parasitär beschriebenen Fällen von Alopecia areata um Erkrankungen der behaarten Kopfhaut gehandelt habe, die als Herpes tonsurans begonnen hätten und nun in einem späteren Stadium der Alopecia areata zum Verwechseln ähnlich sähen. (Er schlägt für diese Fälle den Namen „Alopecia pseudotondante" vor.) Fälle, bei denen eine „Alopecia areata" des Kopfes mit „Tinea tonsurans" oder mit „Herpes tonsurans trunci" bei ein und demselben Individuum kompliziert war, wurden mehrmals beschrieben (Sangster 79, Stowers 90, Robinson 72, 73). Daß ein Patient mit wirklicher Alopecia areata gelegentlich auch eine Trichophytie hinzuerwerben kann (oder umgekehrt), ist an und für sich nichts wunderbares und können aus einer derartigen Kombination keinerlei Schlüsse gezogen werden. Die frischen Herde der Trichophytie sind von jenen der Areata sehr leicht zu unterscheiden, sie schuppen leicht, weisen Pustelchen und Krüstchen auf, die Haare selbst sehen wie schmutzig und bestäubt aus, sind brüchig und verdickt, folgen nur schwer dem Zuge der Pinzette und sind bei mikroskopischer Untersuchung von Pilzfäden und Gonidien geradezu durchsetzt und zerfasert. Die abheilenden Formen der Trichophytie des behaarten Kopfes können allerdings ein der Areata sehr ähnliches Krankheitsbild darbieten und Veranlassung zur Verwechslung beider Krankheitsbilder geben. Differentialdiagnostische Schwierigkeiten erheben sich dann, wenn solche Trichophytien erst im Stadium



der Abheilung in ärztliche Behandlung treten, also die charakteristischen Symptome am Beginn und im Frühstadium der Affektion nicht beobachtet werden konnten. In solchen Fällen, wo auch der Pilznachweis nur schwer gelingt, weisen oft die Bruchstücke des ursprünglichen Pilzmantels, die man bei der Extraktion des Haares an seiner Wurzelscheide erkennt, mit Sicherheit auf die parasitäre Natur hin. Auch die Anamnese wird zur Entscheidung verwertet werden müssen. Macht der Patient z. B. die Angabe, die Haut der kahlen Stelle habe einmal genäßt (Bläschen- und Pustelbildung bei der Trichophytie!), so wird man mit der Diagnose Areata schon sehr vorsichtig sein müssen. Ich kann mich persönlich nicht erinnern, daß bei den vielen Fällen von Areata und Kopftrichophytie (in verschiedenen Stadien), die ich im Laufe der Jahre an den verschiedenen Kliniken und während meiner Tätigkeit als Schiffsarzt sehr reichlich auf den großen Auswandererschiffen zu beobachten Gelegenheit hatte — sich bei genauer Betrachtung der Kopfhaut jemals unüberwindliche Schwierigkeiten in der Differentialdiagnose ergeben hätten.

Für das französische Material der Militärepidemien muß die Berechtigung der erwähnten Einwände zum Teil sicher zugegeben werden; der Begriff der „Pelade" deckt sich ohnehin nicht genau mit dem von uns als Areata bezeichnetem Krankheitsbild und ist viel weiter gefaßt.

Aber einfach alle Beobachtungen von epidemischem Auftreten der Alopecia areata dahin erklären zu wollen, daß es sich in den betreffenden Fällen um eine Verwechslung mit irgend einer Form oder irgend einem Stadium von Trichophytie gehandelt habe, geht sicherlich nicht an! Selbst Lesser, der sich früher entschieden gegen die Kontagiosität der Alopecia areata ausgesprochen hatte, gibt jetzt in der Neuauflage seines Lehrbuches zu: „Unter den Beobachtern sind Forscher ersten Ranges und an eine etwaige Verwechslung mit Herpes tonsurans ist in der Tat nicht mehr zu denken!"

Andere Autoren glaubten auch eine exzessive Seborrhoe als Ursache der Alopecia areata beschuldigen zu können. So vertrat Sabouraud die Ansicht, daß der Pilz, der die Seborrhoea capitis veranlasse, bei stärkerer Entwicklung zur Alopecia areata führe. Auch Lippmann (54) glaubt sich zu demselben Schlusse berechtigt, nachdem er neben der Alopecia areata bisweilen das gleichzeitige Bestehen einer Seborrhoe beobachtete. Dazu muß bemerkt werden, daß, wenn man so schließt, man eigentlich jede Affektion des behaarten Kopfes in Zusammenhang mit der Seborrhoe bringen könnte. Wir haben schon

früher, gelegentlich einer Arbeit über die Dariersche Dermatose (Jarisch bringt nämlich die Dariersche Dermatose mit der Seborrhoe in Zusammenhang, nachdem bei dieser Affektion sehr häufig eine Seborrhoe des behaarten Kopfes gefunden worden sei), betont, daß die Seborrhoe capillitii eine viel zu allgemein verbreitete Affektion ist, als daß man berechtigt wäre aus diesem Nebenbefund Schlüsse irgendwelcher Art zu ziehen (Pöhlmann 69). Das Hauptcharakteristikum der Areata-Flecke ist ja auch, daß die Haut blaß, glatt und frei von sekundären Krankheitsprodukten bleibt, während die seborrhoische Haut, wenn auch vielleicht nicht immer sehr ausgesprochene, so doch wenigstens angedeutete Erscheinungen des fettigen Hautkatarrhs bieten wird.

Wir dürfen an dieser Stelle zu einer weiteren Frage Stellung nehmen, nämlich ob die Tatsache, daß ein Fall von Areata unter der Behandlung mit antiparasitär wirkenden Mitteln zur Heilung kommt, als Beweis für die Richtigkeit der parasitären Theorie verwertet werden darf.

Die Zahl der gegen die Alopecia areata empfohlenen Mittel ist eine außerordentlich große, und hat aus dem Heere der „Haarwuchsmittel" jedes Mittel gelegentlich auch bei der Areata Verwendung und Empfehlung gefunden. Wie immer in der Therapie, so spricht auch hier die große Zahl der empfohlenen Medikamente dafür, daß keines die gestellten Anforderungen ganz erfüllt. Die Aufzählung der einzelnen Tinkturen, Essenzen, Salben usw. erübrigt sich, wenn wir hervorheben, daß das wesentliche therapeutische Moment nicht in dem jeweiligen Mittel selbst gelegen ist, sondern in der einen allen Mitteln gemeinsamen Eigenschaft, die Kopfhaut leicht zu reizen und Hyperämie derselben zu erzeugen. Diese das Haarwachstum fördernde Hyperämie der Kopfhaut hat man mit gutem Erfolg auch durch die Biersche Stauung erreicht: So berichtet Troisfontaines (96) über günstige Erfolge bei Alopecia areata, wenn er mittelst Schröpfköpfen oder durch eine um die Kopfhaut gezogene elastische Binde Hyperämie erzeugte. Auf rasche, elegante und für den Patienten angenehme Weise erreicht dieses Ziel die moderne Lichttherapie[1]). Zur Behandlung der Areata wird vor allem das Queck-

[1]) Für eine Haarwuchs inzitierende Wirkung des Lichtes kann man zwei Momente verwerten: einmal, daß im Sommer das Haarwachstum stärker ist als im Winter; dann die Beobachtung, daß bei längerer Einwirkung diffusen elektrischen Lichtes in der Umgebung bestrahlter Lupusherde, sowie an den entblößten Vorderarmen einiger Wärterinnen vermehrtes Haarwachstum auftrat (Schmidt 83).

silberbogenlicht empfohlen. An einigen von uns mit der Quarzlampe behandelten Fällen war allerdings eine ziemliche Überlegenheit der Lichtbehandlung über die alten Behandlungsmethoden z. B. mit Tinct. Jodi oder Chrysarobin auffällig.

Man kann bei der Beurteilung des eventuellen Heileffektes eines Mittels oder einer Methode gerade bei der Alopecia areata nicht skeptisch genug vorgehen. Wissen wir doch, daß die Alopecia areata jederzeit, ganz allein und ohne jede örtliche oder allgemeine Behandlung ausheilen kann. Bei den leichten Fällen ist dies sogar die Regel, wir dürfen aber auch an die seltenen malignen Areatafälle erinnern, bei welchen es nach jahrelanger (in einem Falle von Michelson nach 35 Jahren!) vollständiger Kahlheit zu völligem Wiederersatz der Behaarung kam. Diese Tatsache der Möglichkeit der spontanen Ausheilung der Areata verbietet es aber von vorneherein, eine nach der Applikation eines Medikamentes auftretende Besserung einer Areata mit dieser Therapie in sicheren kausalen Zusammenhang zu bringen. **Es scheint uns daher nicht erlaubt, aus dem anscheinenden Erfolg einer eingeschlagenen antiparasitären Therapie auf eine parasitäre Ätiologie des betreffenden Areatafalles zu schließen.**

Ein so hervorragender Kenner der Haarerkrankungen wie Lassar (52) hat seine Auffassung von der Pathogenese der Alopecia areata (Lassar verfügte über 1427 eigene Beobachtungen!) auf dem 4. int. derm. Kongr. zu Paris folgendermaßen präzisiert:

„Die parasitäre Theorie ist die in jeder Beziehung allen Verhältnissen am meisten homogene. Die kontagionistische Auffassung wird durch das Auftreten in Familien, Schulen, Internaten, Kasernen, durch die gruppenweise Etablierung der Krankheitsherde, die Beziehung zu Barbierstuben und Haarschneiden in übereinstimmender Art erwiesen. Dazu kommt die Verbreitungsart, welche nur mit einer vor sich gehenden Autoinokulation zu erklären ist. Da nun fast alle von Person zu Person direkt oder indirekt verschleppbaren Krankheitszustände auf parasitären Einnistungen beruhen, so liegt kein begründeter Zweifel vor, daß auch die Peladen sich als bakterielle Affektionen erweisen werden."

Für eine parasitäre Natur der Areata spricht weiter die ausgesprochene Tendenz der Affektion zu peripherer Randvergrößerung, das gelegentlich sprungweise Auftreten neuer Flecke ohne Rücksicht auf die



Nervenversorgung, sowie endlich die unverkennbare Tatsache, daß die Alopecia areata in Europa an Verbreitung mehr und mehr zunimmt.

Fassen wir das vorliegende Tatsachenmaterial zusammen, so dürfen wir uns — besonders mit Rücksicht auf das erwähnte direkt serienartige Erkranken sonst ganz gesunder Personen — dahin aussprechen:

Mag die parasitäre Theorie der Areata uns auch den letzten Beweis des Pilzbefundes und Tierexperimentes noch schuldig bleiben, so kann doch eine ganze Reihe von Fällen von Areata klinisch nicht anders als durch die Annahme einer mittelbaren oder unmittelbaren Übertragung eines Kontagiums erklärt werden.

Und die Infektiosität einer Erkrankung deshalb zu leugnen, weil man ihren Erreger noch nicht kennt, wäre eine Schlußfolgerung, welcher im Sinne der Erfahrungswissenschaft keine Berechtigung zukommt.

Die trophoneurotische Theorie der Alopecia areata sucht — ganz allgemein gesagt — die Ursache des Haarausfalls in einer Schädigung der Kopfhautinnervation: Die ursächliche Noxe muß also den peripheren „trophischen" Nerven in irgend einer Weise schädigen, entweder direkt, oder indirekt durch Schädigung zentraler Elemente.

Zur Stütze dieser älteren schon von Bärensprung verfochtenen trophoneurotischen Theorie der Areata werden von jeher die bekannten Josephschen Experimente angeführt, nach welchen nach Ausschneidung des zweiten Spinalganglioms bei Katzen herdförmige Alopekien an bestimmten Stellen des Kopfes auftraten. Joseph (42—44) hatte ferner festgestellt, daß auch nach Durchtrennung eines Zervikalnerven peripher vom Ganglion bei Katzen und Kaninchen ein Symptombild entstand, welches der Alopecia areata des Menschen sehr ähnlich war. Unter Bezugnahme auf diese Experimente, durch welche er ja in der Tat den Beweis für die Existenz eines durch Nervenläsion veranlaßten Haarausfalls erbracht hatte, trat Joseph für die Theorie von der trophoneurotischen Natur der Alopecia areata ein.

Die Experimente Josephs wurden dann von Mibelli (56) nachgeprüft und bestätigt, und glaubte sich auch Mibelli zu dem Schlusse berechtigt, daß die Areata die Folge einer nervösen Störung sei, welche indirekt die Haarpapille beträfe. Doch alle anderen Autoren (Behrend, Samuel, Michelson 57, 58), welche die Experimente Josephs nachprüften, erhielten stets negative Resultate und erklärten die Josephschen Befunde dahin, daß es sich um ein rein entzündliches Defluvium capillorum gehandelt habe infolge einer mit der Operation in Zusammenhang stehenden Hautentzündung. Für diese Auffassung spricht nach Heller (35) auch die Tatsache, daß bei den Versuchstieren die Haare nach drei Monaten wieder nachwuchsen. Hätte nämlich die Nervendurchschneidung, wie Joseph angab, eine Atrophie der Haarpapillen zur Folge gehabt, so hätten die Haare nicht wieder wachsen können, es sei denn, daß eine Neubildung von Haarpapillen eingetreten wäre.

Nach neueren, sehr sorgfältigen und ausgedehnten Untersuchungen Kösters (50) kann ein Zweifel an dem tatsächlichen Auftreten von herdförmigem Haarausfall im Gebiet des zweiten Zervikalnerven sowohl nach Zerquetschung des Zervikalganglions wie nach Durchtrennung beider oder der hinteren Wurzeln allein sowie des Zervikalnerven bei Katzen nicht mehr bestehen. Jedoch tritt diese Reaktion ganz und gar nicht regelmäßig auf und konnte Köster durch genaue Beobachtung der operierten Tiere feststellen, daß die meisten sich außerordentlich stark scheuerten und rieben und zwar benutzten die Tiere jede vorspringende Kante und Leiste, ja sogar die blanke Wand. Entgegen der Ansicht Josephs, daß die kahlen Stellen für die Annahme einer traumatischen Ätiologie viel zu versteckt liegen würden, sind diese Stellen vielmehr gerade bei der den Katzen eigentümlichen Weise, sich mit dem Kopf an den Gegenständen zu reiben, einer traumatischen Einwirkung am meisten ausgesetzt. Köster glaubt sogar ganz bestimmt sagen zu können, daß diejenigen operierten Katzen, welche meist ruhig auf einem Flecke saßen und weniger scheuerten, von Haarausfall verschont blieben; andererseits fand er wiederholt, daß operierte Tiere trotz starken Reibens und Scheuerns keinen Haarausfall bekamen.

Die Frage, in welcher Beziehung anatomische oder schwere funktionelle Veränderungen im zentralen Nervensystem zum Haarausfall stehen, hat demnach durch die Josephschen Experimente eine befriedigende Erklärung nicht gefunden. Joseph



glaubte durch seine Experimente die Existenz bestimmter trophischer Fasern erwiesen zu haben. Daß durch Läsionen am zentralen Nervensystem auch periphere trophische Störungen entstehen können, wird nun zwar allgemein anerkannt, ohne daß man jedoch nach der neueren neurologischen Auffassung zur Annahme spezifischer trophischer Zentren und Nervenfasern gezwungen wäre. Die Frage, ob unter den zentrifugalen Nervenfasern trophische Fasern als eigene Gattung anzunehmen sind, ist noch ungelöst. Mit Sicherheit sind von zentrifugalen Fasern bisher nur motorische und sekretorische bekannt. Wenn wir auch zur Anerkennung des trophischen Einflusses der Nerven auf die normale Funktion und Widerstandsfähigkeit der von ihnen versorgten Gewebe gezwungen sind, so verbindet sich damit keineswegs die Anerkennung spezifischer, in diesen Nerven verlaufender trophischer Nervenfasern. Alle trophischen Störungen lassen sich auch in befriedigender Weise erklären, wenn man den sensiblen Nerven eine allgemeine trophische Funktion zuschreibt (Köster). Stehen gewisse Hautpartien nicht mehr unter dem Einflusse der ihre volle Lebensenergie (und Sensibilität!) aufrecht erhaltenden Nerven, so sind sie widerstandsloser gegen Traumen geworden und können sich „trophische" Störungen (Ulzerationen, Haarausfall usw.) unter sonst ganz bedeutungslosen Reizen entwickeln. So ist z. B. die Entzündung und Vereiterung des Augapfels, welche nach Durchschneidung des Trigeminus eintritt, nur dem Wegfall der Sensibilität zuzuschreiben, denn das Auge bleibt beim operierten Kaninchen intakt, wenn man es durch eine Schutzbrille vor Verletzungen schützt (Snellen). In gleichem Sinne können die experimentell bei den Versuchstieren Josephs erzeugten Alopekien erklärt werden; die oben erwähnten Beobachtungen Kösters (diejenigen operierten Katzen, welche sich nicht scheuerten, blieben vom Haarausfall verschont usw.) sprechen für die Richtigkeit einer solchen Deutung.[1])

Den Experimenten von Joseph u. a. entsprechend bestätigen eine Reihe einwandfreier Beobachtungen der menschlichen

---

[1]) Ein näheres Eingehen auf die Frage der trophischen Nerven würde uns weit vom Thema entfernen, wir dürfen auf die mehrfach zitierte Monographie Kösters (50) verweisen.

wie auch der Tierpathologie, daß nach Nervenverletzungen zirkumskripte Kahlheit auftreten kann. Diese Fälle sind in der Literatur als sogenannte „traumatische Alopekien" beschrieben worden. Es ist von Interesse, daß nicht nur direkte Verletzungen von Nerven, sondern auch Traumen allgemeinerer Natur (Fall, Schlag auf den Kopf usw.) die Veranlassung zum Auftreten eines umschriebenen Haarausfalls abgeben können.

Pantoppidan (68) beobachtete kreisförmigen Haarausfall nach Exstirpation eines Drüsentumors in der Karotisgegend; bei der Operation war der obere Zervikalnerv verletzt worden. Remy beobachtete einen Fall, bei welchem nach Resektion eines 1 *cm* langen Stückes des Nervus frontalis sich Haarausfall einstellte. Trautmann (94) demonstrierte 1911 im ärztlichen Verein München zwei Patienten, bei denen nach Verletzung des Nervus supraorbitalis Alopekie am Hinterkopf aufgetreten war. Bei Pferden treten ebenfalls nach Durchschneidung der Fesselnerven oberhalb des Hufes zirkumskripte kahle Stellen auf, Heller (35). Nikolsky (62), Gussenbauer (34), Richter (71), Stepp (87), Wechselmann (103) haben traumatische Alopezien im Anschluß an Fall und Sturz, Uchermann (100) und Chajes (21) im Anschluß an Traumen durch Schlag und Wurf an den Kopf beschrieben. Eine eigenartige Form von traumatischer Alopekie tritt bei Frauen auf, welche die Gewohnheit haben, ihr Haar von allen Seiten des Kopfes straff nach der Scheitelgegend zu ziehen und dort fest zu umschnüren (Fall von Schein 80, Alopekie der Grönländerinnen Trebitsch 95). Auch für diejenigen Fälle, bei welchen das Trauma nicht eine direkte Nervenverletzung, sondern eine Commotio cerebri oder einen ähnlichen Symptomenkomplex bewirkte, an den sich dann früher oder später der Haarausfall anschloß, sind wir berechtigt, anatomische Veränderungen im Zentralnervensystem als ursächliches Moment anzunehmen. Durch eingehende pathologisch anatomische Untersuchungen (Schmaus 82, Scagliosi 78 u. a.) sind bei Erschütterungen des Gehirns und Rückenmarks mikroskopisch nachweisbare Veränderungen vor allem an den Gefäßen der nervösen Zentralorgane sichergestellt worden.

Dürfen nun diese experimentellen und klinischen Beobachtungen über traumatische Alopekie als Beweise für die Richtigkeit einer trophoneurotischen Theorie der Alopecia areata aufgefaßt werden? Unseres Erachtens wird durch die erwähnten Experimente und klinischen Beobachtungen nur erwiesen, daß nach einer experimentellen, operativen oder zufälligen Nervenverletzung in dem versorgten Hautgebiete Haarausfall auftreten kann. Bei Besprechung der Josephschen Experimente wurde



schon erwähnt, daß diese Reaktion ganz und gar nicht regelmäßig auftritt (Köster). Auch was die menschliche Pathologie betrifft, so muß auch hier die Einschränkung gemacht werden, daß zahlreiche Traumen, welche nervöse Elemente betreffen (z. B. Blutungen in die Spinalganglien bei Herpes zoster!), keinen Haarausfall verursachen. Ferner unterscheidet sich das klinische Bild der traumatischen Alopekien in den meisten Fällen von dem der Alopecia areata. Die in der Literatur beschriebenen Fälle enthalten nur sehr dürftige Angaben über das klinische Bild dieses traumatischen Haarausfalls. Immerhin kann man sagen, daß die traumatischen Alopekien viel ärmer an Symptomen sind als die Alopecia areata. So ist z. B. entweder die Kahlheit nur auf die Stelle der Einwirkung des Traumas beschränkt; wird sprungweises Auftreten neuer kahler Flecke beobachtet, so wird die periphere Randvergrößerung vermißt oder es fehlen die charakteristischen Veränderungen an den Haaren. Oder die Alopekie bietet das Bild der später zu besprechenden neurotischen Alopekie dar.

Wir müssen demnach den Standpunkt vertreten, daß die traumatischen Alopekien unter den bekannten Alopezieformen als eine eigene Gruppe abzugrenzen sind und keine Veranlassung besteht dieselben mit der Alopecia areata in irgend eine Beziehung zu bringen. Brocq führt in seiner Einteilung der Alopekien auch die traumatischen Alopekien als eine abgetrennte Gruppe an (cf. Einteilung); von deutscher Seite sind die traumatischen Alopekien zuerst von Wechselmann[1]) (103) einer zusammenfassenden Bearbeitung unterzogen worden, während in den Lehrbüchern die Alopecia traumatica, wenn überhaupt, so gelegentlich der Besprechung der Alopecia areata kurze Erwähnung findet. Sack (in Mračeks Handbuch) erwähnt die traumatische Alopekie sowohl in dem Abschnitt über die Alopecia areata als auch in dem kurzen Kapitel über die Alopecia neurotica, hier wird die traumatische Alopekie mit der Alopecia neurotica identifiziert. Unna (99) hat einmal die „neurotische

[1]) Auf diese Arbeit Wechselmanns wurde hier verschiedentlich Bezug genommen.



Alopekie“ eine „vielseitige Rubrik“ gananut. Wir schlagen vor, mit der Diagnose „Alopecia traumatica“ alle diejenigen Fälle zu belegen, bei denen im Anschluß an ein bekanntes Trauma Haarausfall gleichviel welcher Art sich eingestellt hat, dagegen die Diagnose „Alopecia neurotica“ für die Fälle zu reservieren, bei denen Haarausfall im Gefolge lokaler oder allgemeiner Nervenleiden oder bei besonders disponierten Personen nach einem psychischen Chok eingetreten ist. (Fälle von Michelson 57, Räuber, Schütz 84, Deghilage, Askanazy 3 u. a.) Dieser in der Literatur als Alopecia neurotica beschriebene Haarausfall zeigt ebenfalls keinen konstanten scharf ausgeprägten Typus; nur selten kommt es zu einem vollständigen Defluvium und auch dann wird die Form der kahlen Stellen als durchaus unregelmäßig (strichförmig, dreieckig, landkartenartig) und der Übergang in die noch behaarte gesunde Umgebung als ein ganz allmählicher geschildert. Schon diese auffällige Differenz im klinischen Bild verbietet es, die Alopecia neurotica mit dem charakteristischen Krankheitsbild der Areata in nahe Beziehung zu bringen oder beide Alopekieformen zu identifizieren. Auch Kopp (49) spricht sich in seiner Monographie über die Trophoneurosen der Haut ähnlich aus: „Im Gegensatz zu der Alopecia neurotica, deren längliche streifenförmige Kahlheit oft dem Verlaufe eines peripheren Nervenstammes entspricht, ist eben bei der Alopecia areata das eigentümliche multiple scheibenförmige Auftreten der Affektion und das exzentrische Wachstum der Herde ohne nachweisbaren Zusammenhang mit gewissen Nervenendausbreitungen wenig geeignet für eine neurotische Deutung der Affektion.“ Wollte man an degenerative Veränderungen in den peripheren Nervenverzweigungen und an eine Weiterverbreitung des Prozesses durch Anastomosierungen denken, so ist nach Kopp nicht einzusehen, warum sich der Prozeß sprungweise über die verschiedensten Stellen des behaarten Kopfes erstreckt, zumal da eine ausgebreitete Anastomosenbildung mehr als fraglich sei.

Wir dürfen nochmals wiederholen, daß durch die Josephschen Experimente wie durch die Beobachtungen über traumatische und neurotische Alopekie nur erwiesen ist, daß Haarausfall nach Nervenverletzungen und Traumen überhaupt ein-

treten kann, daß aber diese Alopezieformen sich klinisch meist erheblich von der Alopecia areata unterscheiden und wir dieselben deshalb als eine eigene abgegrenzte Gruppe unter den Alopekien auffassen möchten.

Die Verhältnisse komplizieren sich nun dadurch, daß in ganz seltenen Fällen traumatische und neurotische Alopekien beobachtet werden, welche klinisch dasselbe Symptombild und dieselbe Evolution darbieten wie eine typische Alopecia areata.

Ein derartiger Fall von traumatischer Alopekie wurde von Sprecher (86) beschrieben. Sprecher beobachtete, daß bei einer sonst ganz gesunden 18jährigen Arbeiterin, welche an Erysipelas faciei mit nachfolgenden Abszessen der Kopfhaut erkrankt war (die Eiteransammlungen wurden durch Inzisionen entleert), nach eingetretener Heilung derselben im Bereiche der rezenten Narben sich kahle Flecke am behaarten Kopfe ausbildeten. Die Alopekie bestand aus 8 verschieden großen Flecken, welche alle beiderseits in der Frontal- und Parietalregion lagen und sich nacheinander und ohne subjektive Symptome entwickelt hatten, einige waren von einer rezenten frischen Narbe durchfurcht. Alle Flecke zeigten die charakteristischen Merkmale eines Fleckes bei Alopecia areata wie scharfe Begrenzung, Tendenz zum Konfluieren, Integrität des Überzuges und atrophische leicht ausziehbaren Haare (bekannte Form des Ausrufezeichens) an der Peripherie. Zur Klärung der Pathogenese dieser Alopekie kann das vorausgegangene Erysipel nicht beigezogen werden; denn Haarausfall, wie er kutanen Streptokokkeninfektionen folgt, kann wohl bis zu einem gewissen Grad der Areata ähneln, doch fehlen bei diesen Alopekien gewisse für Areata typische Symptome (scharfe Abgrenzung der Flecke, Ausbreitungsmodus, Integrität des Überzugs, pathognomonische Haarveränderungen), die alle in diesem Falle vorhanden waren. Es wäre ferner nicht zu erklären, wieso ein exklusives Erysipelas faciei, das die Augenbrauen und die Wimpern intakt gelassen hatte, das Ausfallen der Haare um die von dieser Affektion unabhängigen Narben am Kopf verursacht hätte. Die Alopekie, welche man manchmal an der Stelle einer Dermoidzyste, einer kutanen Hämorrhagie, eines Furunkels oder eines Abszesses auf einer behaarten Partie beobachtet, unterscheidet sich von der wahren Areata vor allem dadurch, daß sie sich auf dem bestehenden Herde entwickelt, ferner durch die undeutliche Begrenzung des Fleckes, durch Alteration des Hautüberzugs und durch andere Veränderungen an den Haaren, als sie der Alopecia areata eigen sind. Dann wären in diesem Falle die kleinen Alopekieflecken, die unabhängig von den Abszessen auftraten, nicht zu erklären. Mit Arzneiintoxikationen war die Alopekie nicht in Beziehung zu bringen, da die Patientin keine Medikamente zu sich genommen hatte. Es bleibt also nur übrig in Analogie mit den erwähnten zahlreichen Beobachtungen, daß ein chirurgisches Trauma Alo-



pekie hervorrufen kann, als Ursache auch für die von Sprecher beschriebene Alopekie die Inzisionen in die Haut gelegentlich der Entleerung des Eiters aus den posterysipelatösen Abszessen verantwortlich zu machen. Wie erwähnt, kommt diesem Fall eine besondere Bedeutung deshalb zu, weil eine traumatische Alopekie vorliegt, welche alle Symptome einer typischen Alopecia areata aufweist. Sprecher hat auch in der richtigen Erkenntnis, daß seinem Fall unter den traumatischen Alopezien eine Sonderstellung zukommt, denselben mit der neuen Diagnose „Alopecia areata traumatica" belegt.

In Analogie mit dieser Diagnose von Sprecher dürfen wir einen an unserer Poliklinik beobachteten Fall von neurotischer Alopekie, der alle Sypmtome einer Areata darbot, mit der Diagnose „Alopecia areata neurotica" belegen und erscheint uns die Mitteilung dieses Falles besonders von diesem Gesichtspunkt aus betrachtet von Interesse.

Krankengeschichte: Patient G. W., 34 Jahre alt, Maler aus München. Will stets ganz gesund gewesen sein, insbesondere nie an Haarausfall oder einer sonstigen Erkrankung der Haut des behaarten Kopfes oder Bartes gelitten haben. Pat. unternahm am 26. Juni 1910 in Begleitung eines anderen Touristen eine Besteigung der Zugspitze. Die beiden Herren, welche eine schwierige Anstiegsroute gewählt hatten, gerieten kurz vor dem Ziel in einen Schneesturm und wurden, völlig erschöpft und dem Erfrieren nahe, ungefähr 300 *m* unter dem Ostgipfel in gefährlicher Situation von einer anderen Partie angetroffen und unter großen Schwierigkeiten nach dem Münchner Haus gebracht. (Diese Angaben des Patienten stimmen mit den von anderer Seite stammenden Berichten in den verschiedenen Tagesblättern überein.)

Wir sahen den Patienten zum erstenmal am 28. Juni, als er unsere Poliklinik wegen seiner erfrorenen Hände und Füße aufsuchte. Patient machte damals den Eindruck eines vollständig gesunden Mannes; es handelte sich um nur eine leichte Erfrierung ersten Grades beider Hände und Füße, welche innerhalb weniger Tage unter Verbänden mit Ichthyolsalben zur Abheilung kam. Sonst war Patient frei von irgendwelchen klinisch nachweisbaren krankhaften Veränderungen. Patient fällt durch sein schönes, üppiges braunes Kopfhaar und ebenso stark entwickelten Backen-, Kinn- und Schnurrbart auf.

1. Juli 1910: Patient kommt heute mit der Angabe, er habe in den letzten Tagen heftige Kopfschmerzen gehabt und bemerke jetzt Ausfall und stellenweises Ergrauen der Kopf- und Barthaare. Die Kopfschmerzen seien besonders heftig an den Stellen gewesen, wo die Haare ausgefallen oder ergraut seien! Den Angaben des Patienten entsprechend finden sich auf der rechten Wange im Barte verschiedentlich vollständig weiße Haarbüschel (typisches Bild der Poliosis circumscripta); am Hinterkopf fällt ein ca. 10-pfennigstückgroßer rundlicher, scharf begrenzter, ganz kahler Fleck auf, der umsäumt ist von von der



Wurzel an ergrauten und nur noch an der Spitze braunen Haaren. Die Kopfhaut selbst ist überall frei von irgendwelchen Auflagerungen und insbesondere von entzündlichen Veränderungen. Ohne Verordnung zur weiteren Beobachtung wiederbestellt.

5. Juli: Am behaarten Kopf über dem rechten Stirnbein ist ein neuer ebenso wie voriger beschaffener absolut kahler Fleck aufgetreten. Ordination: Oleum macidis.

31. Juli: Mittlerweile sind die Haare der Wimpern, Augenbrauen, Vibrissen und der Schnurrbart der rechten Gesichtshälfte vollständig ergraut. Am Hinterkopfe (nur rechts!) sind neue runde haarlose, von grauen Haaren umsäumte, kleine Herde aufgetreten. Die älteren kahlen Flecke haben sich peripher vergrößert, die sie umsäumenden Haare sind nun vollständig ergraut.

10. August: Patient teilt uns schriftlich mit, daß zwar der Haarausfall jetzt sistiere, daß aber das Ergrauen weiter um sich greifte.

20. Februar 1911: Auf eine schriftliche Aufforderung von unserer Seite hin stellt sich Patient heute nochmals persönlich vor. Er hat seit Wochen jede Behandlung ausgesetzt. Die haarlosen Stellen sind heute wieder vollständig, allerdings mit völlig grauen Haaren behaart. Die schon früher ergrauten Partien sind etwas umfangreicher geworden. Das Ergrauen ist streng halbseitig.

Sämtliche haarlose Flecke im Kopf- und Barthaar des Patienten trugen stets die gleichen charakteristischen Merkmale: Sie waren sämtlich von rundlicher Form und scharf begrenzt; die Haut selbst war blaß, glatt, frei von allen entzündlichen Veränderungen oder irgendwelchen Auflagerungen, auf der Unterlage gut verschieblich und nirgends druckempfindlich, die Sensibilität intakt. Die Herde hatten die Tendenz zu peripherer Randvergrößerung. Die Haare in der Umgebung der kahlen Flecke folgten einem auch nur leisen Pinzettenzuge, ohne abzubrechen. Sie boten öfters die Form des „Ausrufungszeichens" dar, anderweitige anatomische Veränderungen als diese Verschmächtigung des Wurzelteils konnten bei öfterer mikroskopischer Untersuchung nicht festgestellt werden. Von einer histologischen Untersuchung der Haut der kahlen Flecke mußten wir leider Abstand nehmen, da der Patient eine Probeexzision verweigerte. Eine öfters vorgenommene Untersuchung auf Vorhandensein von Pilzen in den Haaren verlief stets negativ. Die ganze Affektion, sowohl der kreisförmige Haarausfall wie das Ergrauen war stets streng halbseitig nur auf die rechte Kopfhälfte beschränkt.

In Zusammenhang mit unserem Thema dürfen wir nochmals hervorheben, daß sich also bei unserem Patienten aus voller Gesundheit heraus im Anschluß an eine hochgradige psychische Erregung (Todesangst) in wenigen Tagen ein Krankheitsbild entwickelt hat,

welches klinisch von typischer Alopecia areata nicht unterschieden werden kann.[1])

Unser Fall kann nur als ein Fall von neurotischer Alopekie aufgefaßt werden, denn die Kombination des Haarausfalls mit zirkumskripter Poliosis und die exquisite Halbseitigkeit der Affektion gestatten nur die Annahme einer nervösen Ätiologie.

Sind in der Tat rein psychische Erregungen im stande, Haarausfall irgendwelcher Art zu provozieren? Daß nach einem psychischen Chok Alopekie auftreten kann, ist wohl kaum mehr anzuzweifeln, nachdem in der Literatur eine ganze Reihe von derartigen Beobachtungen festgelegt ist. Mir sind folgende Beobachtungen, bei denen eine ausschließlich nervöse Genese der Alopekie anzunehmen ist, bekannt geworden:

Tyson (97) berichtet von einem 44jährigen Schuhmacher, der auf einem Dache einschlief und unter heftigem Schreck von einem gewaltigen Donnerschlag erwachte; 2—3 Tage darauf sei „profuser" Haarausfall eingetreten.

Bayet (4) beobachtete, daß ein Briefträger, welcher nachts von einem Hunde angefallen wurde und heftig erschrak, nach 8 Tagen fast alle Kopfhaare verlor.

Bryant (14) berichtet, daß bei zwei Damen, welche einen Knaben ertrinken sahen, bei der einen ein Ikterus, bei der zweiten eine totale Alopezie sich einstellte.

Fall Leloir (53): Eine 44jährige Dame, deren Kind sich in den Bergen 3 Stunden lang verirrt hatte, erregte sich aufs höchste, da sie das Kind verloren glaubte. Am gleichen Abend traten heftige neuralgische Schmerzen in der Okzipital- und Temporalgegend auf, welche 6 Tage lang anhielten Am sechsten Tage entstand Brennen und Stechen in der Haut, welches andauerte, und am zehnten Tage wurde ein Alopeziefleck an der rechten Schläfe, einige Tage später zwei weitere Flecke in der Okzipitalgegend bemerkt. Nach Heilung derselben trat wieder nach einer Gemütserregung und wieder nach vorausgegangenen Neuralgien am fünften Tage eine Alopekie in der Okzipitalgegend auf und dann nochmals eine solche acht Tage nach einem dritten Chok.

---

[1]) Anmerkung: Dieser Fall bietet besonderes Interesse auch mit Rücksicht auf die Frage des plötzlichen Ergrauens. In letzter Zeit hat Stieda (88) die Möglichkeit eines plötzlichen Ergrauens überhaupt geleugnet und die in der Literatur beschriebenen Fälle als nicht einwandfrei bezeichnet. Auf diese vielumstrittene Frage näher einzugehen, würde uns vom Thema abführen, auf jeden Fall spricht dieser von Anfang an genau beobachtete Fall gegen die Richtigkeit der Stiedaschen Behauptung.

Wechselmann (103) beobachtete eine ausgedehnte Alopekie bei einem Manne, welcher beim Reinigen der Straßenbahnschienen von einem heranfahrenden Straßenbahnwagen niedergeworfen wurde und zwar keine körperliche Verletzung, aber einen sehr heftigen Schreck erlitt. Wechselmann berichtet weiter, daß bei einem 46jährigen Bademeister, welcher am 25. Mai einen seiner Aufsicht unterstellten Schwimmer untergehen sah und darüber äußerst erschrak, am 8. Juni eine deutliche Alopekiestelle im Bart neben dem Kinne auftrat, an welche sich später noch mehrere anschlossen.

Die Tatsache, daß nach psychischen Erregungen Haarausfall eintreten kann, kann demnach wohl nicht mehr geleugnet werden. Daß diese Alopekien rein nervöser Genese gelegentlich das typische Bild einer Areata darbieten können, war durch die Beschreibung des von uns beobachteten Falles dargetan worden.

Einen weiteren Fall von „Alopecia areata neurotica“ — wir wir diese Fälle bezeichnen möchten — hat Gebert (32) im Januar 1897 in der Berliner dermatologischen Gesellschaft demonstriert: Eine 31jährige, leicht nervöse Frau hatte wegen einer kahlen Stelle auf dem Kopfe die Poliklinik aufgesucht. Es fand sich ein ca. talergroßer Fleck von typischer Areata. Die Anamnese ergab, daß diese kahle Stelle seit etwa 10 Wochen bestand und langsam an Umfang zugenommen hatte. Angefangen hatte der Haarausfall unmittelbar nach starken seelischen Aufregungen, die die Patientin durch schwere Erkrankung und Tod ihres Vaters durchgemacht hatte. Seitdem war die Patientin nervös aufgeregt und litt an hochgradiger Schlaflosigkeit. Die weitere Nachforschung ergab, daß die Patientin die gleiche Affektion schon einmal, nämlich vor 9 Jahren durchgemacht hatte, und zwar zu einer Zeit, als sie unmittelbar vorher gleichen seelischen Aufregungen durch schwere Erkrankung und Tod eines ihrer Kinder ausgesetzt war. Die kahlen Stellen waren damals nach einem halben Jahre wieder vollständig geschwunden.

Unna (99) beobachtete, daß bei einem 20jährigen Mädchen nach einem jähen Schreck Hemikranie, epileptiforme Anfälle und endlich eine universell werdende Alopecia areata auftrat.

Wir möchten an dieser Stelle eine weitere Beobachtung anreihen, die ein Gegenstück zu dem von uns beschriebenem Falle bietet, allerdings muß bemerkt werden, daß wir diese Mitteilung nicht einer wissenschaftlichen Arbeit, sondern der Presse entnehmen: Vier Feuerwehrmänner der Berliner Feuerwehr, kräftige und vollständig gesunde Männer, verloren plötzlich kurz nach dem großen Benzintankbrand in Rumpelsburg (1911) sämtliche Haare am ganzen Körper. Alle vier wurden monatelang ohne Erfolg von verschiedenen Spezialärzten behandelt. Nach vier Monaten wuchsen neue Haare, nur mit dem Unterschiede, daß an Stelle der früheren dunklen jetzt schneeweiße (!) Haare erschienen. Im Vergleich mit den anderen Beobachtungen haben wir keine Veranlassung die Richtigkeit dieser Mitteilung anzuzweifeln, wenn auch ihre Veröffentlichung von ärztlicher Seite aussteht.

Es erhebt sich nun die Frage, auf welche Weise diese Fälle von rein neurotischer Alopekie zu deuten sind, nachdem kaum anzunehmen ist, daß auch in solchen Fällen immer anatomische Veränderungen im zentralen Nervensystem vorliegen. Eher kann man an funktionelle Störungen desselben denken, ähnlich wie man bei der Erschütterung des Rückenmarks das Mißverhältnis zwischen dem oft bedeutenden klinischen und nur geringfügigen anatomischen Befund dadurch erklärt, daß nur ein Teil der Nervenfasern nekrotisch wird, während ein anderer Teil nur funktionell ermüdet und sich später wieder erholt oder abstirbt. Wir wissen aber, daß der Schreck vasomotorische Störungen bewirkt, welche, charakteristisch durch eine spastische Kontraktion der kleineren Arterien, sich auch für das Gefühl durch blitzartig auftretende Parästhesien bemerkbar machen. Wenn man sich vergegenwärtigt, ein wie feiner Saftstrom das Leben des Haares besorgt, wie nur wenige mit voller Lebensenergie erfüllte Zellen das Haar mit dem Körper verknüpfen, so läßt sich denken, daß auch nur vorübergehende vasomotorische Störungen gelegentlich genügen könnten, um das Gleichgewicht dieser den Stoffwechsel des Haares auf das feinste beeinflussenden Kräfte zu stören und einen vorübergehenden oder dauernden Haarausfall zu bewirken. Daß das Haar überhaupt sehr empfindlich gegen Anämie ist, geht daraus hervor, daß sich bei Frauen häufig Haarausfall an einmaligen stärkeren Blutverlust (Menorrhagie, Abort, Partus) anschließt. Andererseits ist es schon durch Claude Bernard bekannt, daß Reizungen der vasomotorischen Nerven Verengerung des Lumens der kleinen Arterien bis zum völligen Verschwinden desselben hervorrufen, und Heidenhain gibt ähnliche Wirkungen bei starken sensiblen Reizen an. Goldscheider (Zeitschr. f. kl. Med. Bd. LX, p. 19) hat genauer ausgeführt, wie ein sensibler Reizzustand Reizung der Vasomotoren und sogar Ernährungsstörungen der kontraktilen Gefäßwandelemente bewirkt. Eine derartige Unterbrechung der Zirkulation könnte unter Umständen genügen, um die Ernährung des Haares so stark zu schädigen, daß es ausfällt, zumal wenn es sich um ein Individuum mit besonders reizbaren Vasomotoren handelt.[1])

[1]) cf. Wechselmann 103.



Wir dürfen dahin resümieren, daß die trophoneurotische Theorie der Alopecia areata im Sinne Josephs u. a. zwar abzulehnen ist, daß jedoch ab und zu Fälle von traumatischer und neurotischer Alopekie zur Beobachtung kommen, welche klinisch nicht von dem typischen Krankheitsbild der Areata unterschieden werden können.

Im Anschluß an die Besprechung der trophoneurotischen Theorie der Alopecia areata dürfen wir noch kurz zu der von Jacquet (37—40) aufgestellten „dystrophischen Theorie" derselben Stellung nehmen.

Für Jacquet ist die Alopecia areata nicht eine besondere eigentliche Krankheit, sondern nur ein Symptom, eine Reizerscheinung, die sich zu Affektionen hinzugesellen kann, welche auf nervöse Bahnen einen Reiz irgendwelcher Art auszuüben imstande sind. Und zwar sollte den meisten Fällen von Alopecia areata ein Reizzustand der Zähne zugrunde liegen, der nun, reflektorisch auf die Nervenäste übertragen, in deren Bezirk den Haarausfall hervorruft. Bettmann (6—8) hat an der Hand eines Materials von 33 genau beobachteten Fällen — dieselben wurden auch von berufener zahnärztlicher Seite kontrolliert — diese von Jacquet scharfsinnig aufgebaute und verteidigte Hypothese nachgeprüft und deren Unzulänglichkeit zur Genüge bewiesen. In der eingehenden Bettmannschen Arbeit ist vor allem die Feststellung wichtig, daß **die Lokalisation der Areataherde nicht mit dem von Head angegebenen sogenannten „Zahn-Schema" in Zusammenhang gebracht werden kann.** Head (36) hatte nämlich als erster Empfindlichkeitszonen der Haut aufgestellt, die so gesetzmäßig gelagert sind, daß zu einem bestimmten Zahn auch immer eine gewisse Empfindlichkeitszone gehört. Wäre nun die von Jacquet aufgestellte Hypothese richtig, so müßte die Lokalisation eines Areataherdes bei Erkrankung eines bestimmten Zahnes mit der entsprechenden Headschen Empfindlichkeitszone zusammenfallen. Das Ergebnis der Bettmannschen Beobachtungsreihe ist nun nach dieser Richtung hin völlig negativ geblieben, und

glaubt Bettmann vor allem wegen dieser bestehenden Inkongruenz zwischen den Zahn-Areae von Head und den Prädilektionsstellen der Alopecia areata nach Jacquet die „Theorie dystrophique“ des letzteren ablehnen zu müssen. Gegen die Zahntheorie Jacquets spricht unseres Erachtens ferner der Umstand, daß im Vergleich zu der enormen Zahl von Zahnkranken die Alopecia areata doch sehr selten vorkommt, sowie daß dieselbe ausheilt ganz unabhängig von einer eventuellen Behandlung kranker Zähne.

In neuester Zeit will Sabouraud (76) sogar eine direkte Vererbung der „Pelade“ festgestellt haben, und in einer weiteren Arbeit (75) betont er das Vorhandensein von Lues als wichtigstes ätiologisches Moment bei Fällen von schwerer Alopecia areata.

Sabouraud will gefunden haben, daß unter 100 beliebig herausgegriffenen Fällen 22 Patienten das Vorkommen von „Pelade“ in der Familie erwähnten, 11 davon in der Aszendenz, 11 bei Geschwistern. In zwei Fällen sei die „Alopecia“ sogar über drei Generationen zu verfolgen gewesen. Hierzu ist vor allem zu bemerken, daß Sabouraud seinen Feststellungen hauptsächlich die anamnestischen Angaben seiner Patienten zugrunde legt. Dabei ist es sehr wahrscheinlich, daß auf diese Weise die verschiedensten Arten von Haarausfall miteinander in Beziehung gebracht wurden. Es ist z. B. sehr naheliegend, daß ein Patient, der mit Alopecia areata in ärztliche Behandlung tritt und dessen Vater irgend einmal einen auch nur entfernt ähnlichen Haarausfall (Seborrhoe, Trichophytie usw.) gehabt hat, durch die diesbezügliche ärztliche Fragestellung beeinflußt seine und seines Vaters Erkrankung identifizieren wird und erklärt, sein Vater hätte früher einmal dasselbe Leiden gehabt! Wenn es schon für den spezialistisch geschulten Arzt nicht in jedem Falle leicht ist, Alopecia areata und abgeheilte Trichophytieformen von einander zu unterscheiden, wie sollte dies dem Laien möglich sein, besonders wenn die zu vergleichende Erkrankung Jahre zurückliegt! Es ist schon zweifelhaft, ob die von Sabouraud erwähnten Patienten alle an

Alopecia areata erkrankt waren, denn, wie erwähnt, deckt sich der französische Begriff der „Pelade" nicht mit unserer Areata, sondern er wird weiter gefaßt und wird gelegentlich für alle möglichen ähnlichen Alopekieformen angewendet. (Vgl. Déhu 24). Keinesfalls genügen diese anamnestischen Angaben von Patienten dazu, eine Theorie über Vererbung von Alopecia areata aufzustellen. In der deutschen Literatur sind noch nie Areata Fälle beschrieben worden, die eine unzweifelhafte Heredität durch Generationen hätten erkennen lassen.

Sabouraud will ferner (75) auffallend schwere Formen von „Pelade" bei hereditärer und bei erworbener Lues im tertiären Stadium haben auftreten sehen, und bestätige der günstige Effekt einer Hg-Kur, daß die Pelade häufig eine syphilidogene sei. Auf Grund dieser Arbeit von Sabouraud nahm Du Bois (27) bei seinen „Pelade"-Patienten die Wassermannsche Reaktion vor und fand bei 14 Kranken 11 positive Resultate. Diese Arbeiten über eine syphilitische Ätiologie der Pelade zeigen von neuem, daß der französische Begriff der „Pelade" ein viel weiterer ist als der unserer Alopecia areata. Es würde zu großer Verwirrung führen, wenn man die Ergebnisse oder Schlußfolgerungen der französischen Arbeiten über „Pelade" direkt auf das uns als Alopecia areata geläufige Krankheitsbild anwenden wollte. Unsere Areata hat mit Lues absolut nichts zu tun. Eine Verwechslung der Alopecia areata mit der multiplen zirkumskripten luetischen Alopekie — denn nur diese Form könnte differentialdiagnostisch in Frage kommen — ist nicht leicht möglich. Diese Form der syphilitischen Alopekie ist genügend charakterisiert durch unregelmäßige, selten über pfennigstückgroße, meist aber kleinere, unscharf begrenzte und meistens in großer Zahl auf dem behaarten Kopf zerstreute Herde, in deren Bereich immer noch eine Anzahl Haare stehen geblieben ist. Häufig wird man an diesen Herden auch noch Reste makulöser oder papulöser Effloreszenzen nachweisen können, die dem Haarausfall vorausgingen. Die Herde der Alopecia areata sind dagegen scharf begrenzt, größer, fast nie so zahlreich und vor allem vollkommen haarlos, wenn sie nicht schon in Regeneration begriffen sind. Sabouraud hat, da von einer

Verwechslung natürlich nicht die Rede sein kann und da seine Fälle auf eine antiluetische Therapie reagierten, anscheinend auch die luetische multiple zirkumskripte Alopekie als „Pelade" bezeichnet. Oder handelte es sich um Fälle echter Areata, so fiel deren spontane Abheilung gerade mit der eingeleiteten antiluetischen Kur zusammen (vgl. das über den Einfluß der Therapie auf die Areata Gesagte). Was die von Du Bois bei 11 „Pelade"-Patienten gefundene + Wa. R. betrifft, so erlaubt dieselbe unseres Erachtens keinen anderen Schluß als den, daß eben diese 11 Patienten luetisch waren (+ Wa. R. ist ein Krankheitssymptom und spricht für noch bestehende Lues). Ob der Haarausfall luetischer Natur war, sagt uns die + Wa. R. natürlich nicht, da uns dieselbe nur eine allgemeine, aber keine lokale Diagnose gestattet. Reagiert ein Patient mit kreisfleckigem Haarausfall — sonst symptomfrei — nach Wassermann positiv, so handelt es sich entweder um eine luetische Alopekie, also um eine aktive Manifestation seiner Lues, oder um eine Alopecia areata, Trichophytie usw. bei einem latenten Luetiker. Die Frage, ob luetische Alopekie oder nicht, und welche anderweitige Alopekieform vorliegt, kann nur durch klinische Beurteilung des Falles entschieden werden.

Auch Nobl (64), welcher die anamnestischen, klinischen und serologischen Verhältnisse bei 31 Fällen von Areata prüfte, konnte etwaige Beziehungen zu Syphilis nur in sehr dürftigem Maße nachweisen und spricht sich auch Nobl dahin aus, daß kein Grund besteht, der Syphilis für die Alopecia areata eine ätiologische Bedeutung zuzusprechen.

Im Gegensatze zu der alten Hebraschen Anschauung, daß bei den meisten Dermatosen keine Beziehungen zu dem Zustande des Organismus im Allgemeinen bestehen, sondern eine parasitäre Ätiologie oder idiopathisches Entstehen derselben in der Haut selbst die Regel bildet, hat die fortwährende Erweiterung unserer Kenntnisse auf den verschiedenen Gebieten der Medizin eine allmähliche Änderung dieser Lehre bewirkt und gezeigt, wie häufig Affektionen der Haut mit einer mangelhaften Funktion innerer Organe, mit Stoffwechselstörungen und Intoxikationen in engem Zusammenhange stehen.

Nachdem es Buschke und nach ihm Bettmann gelungen war, experimentell durch Verfütterung von Thallium aceticum beziehungsweise von Abrin eine areataähnliche Alopekie hervorzurufen, lag es nahe, auch die Alopecia areata mit Intoxikationen in ursächlichen Zusammenhang zu bringen, und war diese Tatsache — wenigstens für Bettmann — Veranlassung zur Aufstellung einer neuen, der sogenannten Intoxikationstheorie der Alopecia areata. Buschke gibt zwar ebenfalls zu, daß „Intoxikationen zu dem Entstehen der Alopekie beitragen könnten", doch sei nach den bisherigen Beobachtungen dieser Zusammenhang in praxi ein relativ so seltener, daß er sich nicht berechtigt glaubt, hierauf eine Theorie von der Alopecia areata aufzubauen.

Daß dem Thallium eine enthaarende Wirkung überhaupt innewohnt, kam zum erstenmal zur Beobachtung, als man das Mittel wegen seiner antihidrotischen Eigenschaften zur Bekämpfung der Nachtschweiße der Phthisiker benützte. Combinale, Huchard, Jeanselme, Giovannini und Vassaux fanden, daß nach Darreichung schon geringer Thalliummengen — die Dosis schwankte von 3×0·03 bis 4×0·1 *g* — sich bei den Patienten in ziemlich akuter Weise eine teils der Alopecia areata, teils der diffusen Alopekie gleichende Form des Haarausfalles entwickelte. Während die Schweißsekretion nur während der Zeit der Verabreichung des Mittels herabgesetzt wurde, trat die Alopekie fast stets erst einige Zeit — 2 bis 34 Tage — nach der ersten Verabreichung des Medikamentes auf, schritt dann kürzer oder länger — bis zu 3 Monaten — fort, um zuletzt stets mit Regeneration der zu Verlust gegangenen Haare zu enden. Sehr bemerkenswert ist die Beobachtung, daß die Alopekie von nervösen Erscheinungen wie Neuralgien, Muskelkrämpfen, Hyperästhesie der befallenen Haut, Schmerzpunkte im Ischiadikus, begleitet war. Was die Anatomie der befallenen Hautpartien betraf, so fand Giovannini (33) die Follikel gelegentlich atrophisch, sonst jedoch keine auf das Mittel zu beziehende Veränderungen, besonders keine Entzündungserscheinungen. Nach Vassaux und Jeanselme war der Bulbus der Haare in den erkrankten Partien atrophisch, manche Haare brachen beim Zug im Bulbus ab. Diese Beobachtungen veranlaßten Buschke im Tierversuch die enthaarende Wirkung des Thallium aceticum zu studieren und gelang es ihm zuerst bei weißen Mäusen durch Verfütterung einer 1promilligen Lösung des Metallsalzes in Wasser experimentell Alopekie hervorzurufen.



Pathogenese der Thalliumalopekie.

Das Thallium ist ein von den Chemikern an verschiedenen Stellen des Systems eingereihtes Metall, das einwertig und dreiwertig mit anderen Elementen sich verbindet und chemisch besonders charakterisiert ist durch die schöne grüne Färbung, welche es nicht leuchtenden Flammen gibt. Das Spektrum dieser Flammen zeigt eine charakteristische grüne Linie (daher der Name Thallium).

Chronische Vergiftungen mit Thallium müssen daher als chronische Metallvergiftungen vergleichend mit letzteren beurteilt werden.

Über die Entstehungsbedingungen chronischer Vergiftungen überhaupt ist Exaktes nicht bekannt. Wir sind zwar berechtigt, als Ursache auch dieser Anomalien der Lebenserscheinungen chemische Substanzen und chemische Vorgänge anzusehen, doch geraten wir sofort auf den toten Punkt bei der Frage nach dem Wie und dem Wieviel, zwei Fragen, die bei der akuten Vergiftung fast immer beantwortbar sind. Die Erscheinungsform der chronischen Vergiftung ist so vielartig und unbestimmt, daß physiologische Deduktionen aus dieser keine stets und eindeutig befriedigende Erklärung geben; ihre Form ist die der Krankheit, nicht die des physiologischen Experiments, einer Krankheit von der Symptomenschärfe zentralnervöser Herderkrankung (z. B. Hg), wenn es hoch kommt, oft aber nur eines Siechtums nach Art der Tuberkulose (zitiert nach Straub, 89).

Die Erscheinungen, die bei der allgemeinen (resorptiven) Vergiftung durch Schwermetalle auftreten, sind zwar verschieden, bieten aber doch einiges Gemeinsame. Dauern die Erscheinungen länger — bis zum Tode — so findet man an den verschiedensten Organen und Apparaten die beginnenden oder bereits deutlich ausgeprägten Zeichen der Degeneration: Die Schwermetalle sind alle intensive Protoplasmagifte. Daß auch das Zentralnervensystem an den Veränderungen partizipiert, beweisen schwere funktionelle Störungen; Lähmungserscheinungen, denen manchmal Reizungssymptome vorausgehen, gehören zum regelmäßigen Bild der Schwermetallvergiftung und zwar zeigen sich Lähmungen sowohl am nervösen Zentralapparat, wie an der Muskulatur. Tritt der Tod sehr schnell ein, so können alle Zeichen von Organstörung fehlen: Lähmung im nervösen Zentrum, auch am Herzen, ist die causa mortis (vgl. Kunkel, Handbuch der Toxikologie).

Untersuchungen über die Erscheinungsform der Thalliumvergiftung wurden von pharmakologischer Seite von Kobert (48), Keil (47) und Marmé (59) angestellt. Kobert findet das Thallium fast so giftig wie das Blei. Es schädigt die Niere, das Blut und bedingt kleine Blutaustritte in die Magendarmschleimhaut. Durch diese Wirkungen wird eine Ähnlichkeit mit der Bleivergiftung bedingt und reiht deshalb Kobert das Thallium dem Blei an. Keil kann die durch Thalliumsalze bedingte



körnige Degeneration der roten Blutkörperchen nicht von der durch Blei hervorgerufenen unterscheiden. Auch Mattigkeit, Muskelschwäche und Ataxie tritt bei Tieren nach Darreichung beider Gifte ein, vor dem Tode wurden gelegentlich Konvulsionen beobachtet. Marmé u. a. wiesen den Übergang des Thallium in Harn, Kot, Galle, Milch, Tränenflüssigkeit, Konjunktivalsekret und Perikardialflüssigkeit nach. Wie giftig das Thallium ist, geht aus Marmés Beobachtung hervor, daß das Fleisch eines an Thalliumvergiftung gestorbenen Hahnes elf damit gefütterte Ratten tötete! Die Eigenschaft der Thalliumsalze, die Schweißabsonderung des Menschen stark herabzusetzen, hat, wie früher schon erwähnt, zur therapeutischen Verwendung derselben Anlaß gegeben, doch wurde das Thallium wegen der ausgeführten unangenehmen Nebenwirkungen bald aus dem Arzneischatze eliminiert.

Was diejenige Nebenwirkung des Thallium, die uns besonders interessiert, nämlich seine enthaarende Wirkung betrifft, so lassen sich ähnliche zum Vergleich geeignete Nebenwirkungen unter den chronischen Metallvergiftungen wieder bei der chronischen Bleivergiftung nachweisen.

Eingehende experimentelle Untersuchungen über das Wesen der chronischen Bleivergiftung wurden in neuester Zeit von Straub (89) angestellt und dürfen wir hier auf die Ergebnisse dieser interessanten Arbeit näher eingehen. Straub legte bei seinen Versuchstieren (Katzen) Bleidepots in der Weise an, daß er ihnen auf einmal eine gewisse Menge von Bleisulfat unter die Rückenhaut injizierte. Er fand, daß die Tiere zunächst normal blieben, dann abmagerten, nach 5 Wochen traten Motilitätsstörungen ein, ataktischer Gang, Krämpfe, Dekubitus und diffuser Haarausfall! In allen Fällen starben die Tiere nach ca. 60 Tagen. Untersuchungen über den Verbleib des Bleies ergaben, daß von dem an sich nicht sehr großen Bleidepot (0·15 *g*) dieses so langsam entnommen wird, daß auf den Tag etwa 2—3 *mg* resorbiertes Blei kamen. Diese Mengen werden nun keineswegs in den spezifisch affizierten Organen (Zentralnervensystem) aufgestapelt, wahrscheinlich auch nicht in den anderen Organen, sondern verschwinden vermutlich auf dem Wege der Ausscheidung. Das im Gehirn der Tiere gefundene Blei hält Straub nicht für besonders abgelagertes, sondern nur für von der Injektionsstelle her resorbiertes, also in Ausscheidung begriffenes gewissermaßen fließendes Blei. Dafür spricht die geringe Quantität, dann, daß die absolute Menge des Bleis ungefähr dem Volum des Organs entsprach und ungefähr dieselbe war wie in anderen, nicht spezifisch erkrankten Organen. Straub sieht also das Wesen der chronischen Bleivergiftung darin, daß dauernd ein Strom von Blei durch den Körper hindurchzieht, der seine schädliche Wirkung nach Maßgabe seiner Dauer zur Geltung bringt. Warum es gerade das Zentralnervensystem ist, das in erster Linie erkrankt, läßt sich vielleicht mit einer physiologischen Empfindlichkeit desselben gegen Blei erklären. Auch die in neuester Zeit erschienene Arbeit von



Blum (11) faßt dahin zusammen, daß das Blei eine besondere Affinität gegenüber verschiedenen Organsystemen besitzt und daß sehr häufig das erste motorische Neuron erkrankt.

Bleivergiftung und Thalliumvergiftung zeigen nach dem Gesagten weitgehende Analogien: So sei hier nochmals an die verschiedenen gleichen pharmakologischen Wirkungen beider Metalle erinnert, wie sie schon von Kobert und Keil hervorgehoben wurden, sowie daß Motilitätsstörungen und Krämpfe und Haarausfall bei den Straubschen Bleitieren wie auch bei unseren Thalliumratten und -Kaninchen zur Beobachtung kamen. (Vgl. ff.)

Die Vorgänge, welche sich bei der Thalliumalopekie im Organismus abspielen, haben eine befriedigende Deutung bisher noch nicht erfahren.

In erster Linie läge die Annahme nahe, daß das Thallium durch Vermittlung der Blutbahn direkt an die Haarfollikel gelangt und hier eine Schädigung hervorruft, die zum Haarverlust führt. Nach Buschke soll die Thalliumalopekie nicht durch eine solche direkte Einwirkung des Mittels an Ort und Stelle entstehen. Gegen eine lokale Wirkung spräche nach Buschke einmal das Fehlen histologischer Veränderungen, sowie daß es ihm nicht gelang, durch lokale Thalliumapplikationen Alopekie zu erzeugen. Es handle sich um eine Störung nicht anatomischer, sondern funktioneller Natur. Dafür spräche, daß schon eine außerordentlich kleine Dosis den Haarausfall zu erzeugen vermag, sowie daß völlige Regeneration des Haarkleides eintreten kann. Buschke schließt dann aus den Tatsachen, daß das Thallium beim Menschen Neuralgien, bei Mäusen und Ratten Apathie und Somnolenz und beim Hund sogar wutähnliche Anfälle auslöst, ferner daß bei der Sektion von mit Thallium vergifteten Hunden und Katzen gelegentlich akuter Hydrozephalus und chronische Meningitis festgestellt wurde, endlich aus der antihidrotischen Kraft des Mittels, daß das Thallium nicht peripher, sondern auf das Zentralnervensystem wirke.

Die Untersuchungen Buschkes erfuhren eine Nachprüfung durch Bettmann und wurden von dieser Seite bestätigt. Bettmann (8) verwertete ferner die Beobachtung Ehrlichs, daß bei Injektion von Abrinlösungen Haarausfall an der Injektionsstelle eintritt und verfütterte

Abrinkakes 0·1 *mg* auf 1 *kg* Kaninchen: Nach 2—3 Wochen trat ein meist diffuser, zuweilen auch zirkumskripter Haarausfall auf. Da sich mikroskopisch verschiedentlich in der Umgebung der Haarwurzeln entzündliche Erscheinungen, wenn auch geringfügiger Natur fanden, glaubt Bettmann, daß das Abringift in der Haut selbst gebunden würde.

Was das Thallium betrifft, so hat die histologische Untersuchung kahl gewordener Hautpartien zur Klärung der bei der Thalliumalopekie sich abspielenden Vorgänge nichts beigetragen. Es liegen überhaupt nur zwei histologische Befunde vor, welche sich dazu vollständig widersprechen. So konnte Buschke, wie erwähnt, histologisch an den haarlosen Hautpartien irgendwelche krankhaften Erscheinungen, besonders entzündlicher Natur, nicht feststellen. Heller (35) dagegen, welcher von Buschke ein Stück Haut eines seiner Versuchstiere zur mikroskopischen Untersuchung erhalten hatte, fand an der untersuchten Stelle im Gegensatz zu Buschke ganz erhebliche anatomische Veränderungen. Das Wesentliche des Hellerschen Befundes ist, daß im eigentlichen Bereich der haarlosen Stelle sich die ganze Haut im Zustande starker Nekrose befand; kein Gewebselement war mehr zu erkennen, Kerne und elastische Fasern waren nicht mehr darstellbar, das allein noch einigermaßen erkennbare Bindegewebe war homogen gequollen.

Auch die Angaben über das Auftreten von Alopekie nach lokaler Applikation von Thallium differieren. Während Buschke und Bettmann Thalliumalopekie nur nach innerlicher Darreichung von kleinsten Dosen des Mittels erzielen konnten, gelang es Vignolo-Lutati (101, 102) und Nobl (63) auch durch äußerliche Applikation von Thalliumazetat eine vorübergehende Alopekie hervorzurufen.

Vignolo-Lutati hatte zuerst versucht, Thalliumalopekie bei einer Katze hervorzurufen, indem er eine 20%ige Thalliumazetatvaseline in die Nackengegend des Tieres einrieb. Da sich die Katze jedoch durch Belecken der eingeriebenen Partien nach 6 Tagen eine Intoxikation zugezogen hatte und starb, noch bevor an den behandelten Partien ein besonderer Haarausfall aufgetreten war, verließ er diese Art der Applikation des Mittels in Salbenform und pinselte bei weiteren Versuchen den Tieren (Kaninchen) 20% Thalliumtraumatizingemische auf die Nackengegend auf. Nach drei Einpinselungen — 10 Tage nach der zuletzt vorgenommenen — waren die behandelten Stellen kahl geworden, die Haare der umgebenden Hautpartien hatten sich gelichtet und ließen sich mit größter Leichtigkeit ausziehen; sie sahen staubig aus, hatten ihren Glanz



verloren, zeigten aber einen vollen Bulbus. Die weiter entfernten Haare waren normal. Nach 2—4 Wochen begannen auf den haarlosen Stellen neue Haare nachzuwachsen und ließen sich dieselben nicht mehr leicht ausziehen. Diese umschriebene Thalliumalopekie verlief bei den Versuchstieren Vignolo-Lutatis ohne lokale entzündliche Erscheinungen und ohne Symptome eventueller allgemeiner Intoxikation. Nobl gelangte bei auf die gleiche Weise angestellten Versuchen zu denselben Resultaten wie Vignolo-Lutati.

Vignolo-Lutati versuchte dann weiterhin die depilierenden Eigenschaften des Thalliumazetats therapeutisch zu verwerten. Vor ihm hatte dies bereits Sabouraud bei der Trichophytie versucht, indem er Thalliumsalben auf behaarte Hautstellen von Trichophytiepatienten auftrug. Sabouraud erreichte zwar den gewünschten Haarausfall nach zirka drei Wochen, da aber in dem Zeitraum vor dem Haarausfall schwere Erscheinungen allgemeiner Vergiftung auftraten (Albuminurie, Tachykardie, Stomatitis, Gefäßrupturen), gab er diese Behandlungsmethode auf. Mit Rücksicht auf diese schlechten Erfahrungen Sabourauds benutzte Vignolo-Lutati wesentlich schwächere Salben (1—5%) und machte die Einreibungen seltener. In zwei Fällen von Trychophytie und zwei Fällen von Favus gelang es ihm, jedesmal die erwünschte Kahlheit des erkrankten Haarbodens zu erreichen und zwar um so rascher, je konzentrierter die Thalliumsalbe war. Während sich aber die Alopekie bei den beiden Trichophytiefällen ohne jede lokale noch allgemeine Nebenwirkung einstellte, traten bei dem einen Favuskranken leichte rheumatische Schmerzen in den Beinen, Kopfschmerzen und gastrointestinale Störungen mit folgender rascher Abmagerung auf; bei dem andern Favuspatienten stellten sich eine Woche nach Aufhören der Behandlung epileptiforme Anfälle ein, denen eine Art Aura vorausging. Die Anfälle waren von Bewußtlosigkeit begleitet und gingen mit spasmodischen Muskelzuckungen, lautem Schreien und unbändigem Lachen einher. Nach weiteren 12 Tagen verschwanden die Anfälle ganz und eine Woche später begann der sich bald über den ganzen Haarboden erstreckende Haarausfall.

Aus diesen sich entsprechenden Beobachtungen von Vignolo-Lutati, Nobl und Sabouraud geht unzweifelhaft hervor, daß es gelingt, auch durch äußerliche Anwendung von Thalliumazetat Alopekie hervorzurufen. Da Buschke und Bettmann diese lokale Thalliumalopekie nur als eine Depilation der behaarten Hautstellen auf indirektem Wege, d. h. vom Innern des Organismus aus, auffassen, fragt es sich, ob diese umschriebene experimentelle Alopekie, die Vignolo-Lutati und Nobl erzielten, nicht auch als ein Folgezustand einer Intoxikation des Zentralnervensystems infolge von Absorption des Thalliumazetats durch die Haut hindurch erklärt werden kann. Daß bei den therapeutischen



Versuchen am Menschen der Haarausfall nur an den lokal behandelten Stellen sich einstellte und nie andere behaarte Körpergegenden von Alopekie befallen wurden, spräche ja für eine lokale Thalliumwirkung im Sinne Vignolo-Lutatis. Vignolo-Lutati will ferner bei histologischer Untersuchung der kahlen Hautstellen bei den lokal mit Thallium behandelten Tieren zweimal eine progressive Atrophie der Haarpapillen festgestellt haben und sieht darin einen weiteren Beweis für seine Ansicht, daß die Haarpapille den eigentlichen Angriffspunkt der spezifisch depilierend wirkenden Substanz darstellen und die Alopekie das Symptom eines lokalisierten, peripheren, spezifischen toxischen Einflusses auf das Haarsystem bilden würde. Endlich soll bei seinen Versuchstieren die zirkumskripte Alopekie stets eingetreten sein, ohne daß irgendwelche Erscheinungen allgemeiner Intoxikation zur Beobachtung kamen.

Wir sind gerade bezüglich der erwähnten Punkte, die Vignolo-Lutati als Beweise für die Richtigkeit seiner Auffassung der lokal erzeugten Thalliumalopekie vorbringt, zu anderen Resultaten gekommen, und kommen hierauf bei Besprechung unserer Versuche über die lokale Thalliumalopekie zurück. Dagegen müssen wir an dieser Stelle noch eine von Vignolo-Lutati gemachte Beobachtung erwähnen, bei welcher die Erfahrung, daß bei Thalliumapplikation ein empfindliches Nervensystem den Eintritt toxischer Erscheinungen zu begünstigen scheint, dafür spricht, daß das Thallium als ein spezifisches Nervengift angesehen werden muß. Vignolo-Lutati beobachtete nämlich, daß bei seinen therapeutischen Versuchen am Menschen allgemeine toxische Erscheinungen in den beiden Fällen von Trichophytie fehlten, wo es sich um ganz gesunde Individuen gehandelt hatte, daß solche dagegen auftraten bei den beiden an Favus erkrankten Patienten, neuropathischen Personen mit besonders empfindlichem Nervensystem: Der eine Patient war Sohn eines Alkoholikers und selbst frühzeitiger Verbrecher; die andere Patientin war Tochter eines Alkoholikers, ihr Vater und ein Onkel hatten durch Selbstmord geendet, die Mutter befand sich in einer Irrenanstalt, ein jüngerer Bruder war ebenfalls geistesgestört.



Eigene Untersuchungen über die Thalliumalopekie.

I. Versuche mit Verfütterung von Thalliumazetatlösung.

Wie Buschke benützten auch wir zu diesen Versuchen zunächst weiße Mäuse. Die Tiere erhielten ganz minimale Dosen, täglich 0·0004 bis 0·0008 Thallium aceticum (Merck) in wässeriger Lösung, vermischt mit Milch und eingeweichtem Brot. Obwohl sofort, wenn Freßunlust, Apathie und Diarrhoen auftraten, mit der Fütterung sistiert wurde, gingen doch alle Tiere bei großer Mattigkeit und Somnolenz unter dyspnoischen Erscheinungen, manchmal unter Krämpfen nach kürzerer oder längerer Zeit zu grunde. Bei einigen Tieren kam es zu einer Lichtung des Haarkleids zwischen den Ohren und auf dem Rücken, jedoch nur diffuser nicht zirkumskripter areaähnlicher Natur. Stets war ausschließlich der Rücken von der Alopekie ergriffen, die Bauchseite blieb immer von Haarausfall verschont.

Nachdem sich weiße Mäuse als sehr wenig widerstandsfähig erwiesen hatten, benützten wir zu weiteren Versuchen weiße und bunte Ratten. Dieselben zeigten sich gegenüber Thallium bedeutend resistenter und antworteten auf die Einverleibung des Mittels fast stets mit alopekischen Symptomen.

Die Dosis des Salzes wurde wieder minimal gewählt: Von einer wässrigen Lösung von Thallium aceticum 0·2 : 1000 erhielten die Tiere täglich 1—3 *ccm* mit Milch und eingeweichtem Brot vermischt, nach 3 Tagen Fütterung wurde 2 Tage lang pausiert, dann wieder 3 Tage gefüttert, wieder 2 Tage pausiert usw. Später fütterten wir die Thalliumazetatlösung überhaupt nur an zwei bestimmten Tagen in der Woche und erhielten damit die besten Resultate. Bei Erscheinungen von Darmkatarrh, bei Freßunlust und Apathie wurde stets längere Zeit pausiert, bis sich die Tiere wieder erholt hatten. Wir müssen hervorheben, daß das gewünschte Resultat nur bei sehr vorsichtiger, lange fortgesetzter Fütterung kleinster Mengen und mit steter Rücksichtnahme auf das Allgemeinbefinden zu erreichen ist. Wird nicht die geringste Störung des

Allgemeinbefindens beachtet und sofort die Thalliumdarreichung sistiert, so gehen die Tiere fast sicher nach der nächsten Fütterung zu grunde. Wir fütterten zahlreiche Tiere, fast ein und ein halbes Jahr lang und erhielten ein ganz einwandfreies Resultat doch nur in einer relativ geringen Zahl von Fällen und späterhin, als wir eben gelernt hatten, die Tiere trotz dauernder Thalliumzufuhr Wochen und Monate am Leben zu erhalten.

Es war ferner sehr störend, daß sehr viele Versuchstiere an Ungeziefer litten, viel kratzten und ekzematöse und impetiginöse Prozesse bekamen. Bei solchen Tieren aufgetretene haarlose Flecke haben wir nicht verwertet, da sie auch durch das Kratzen und die dadurch bedingten Sekundärinfektionen entstanden sein konnten. Durch Sterilisation der Glasbehälter und Freßtröge und häufigen Stroh- beziehungsweise Mullwechsel wurde es möglich, dieses Übel sehr einzuschränken.

Wir haben also nur solche Tiere als einwandfrei auf Thallium mit Alopekie reagierend angesehen, bei denen die Haut keinerlei Sekundärinfektionen aufwies, und die Haut der haarlosen Flecke normal, blaß und frei von jeglichen Entzündungserscheinungen sich präsentierte.

Deutliche Erscheinungen des Haarausfalls traten nie vor der 3.—4. Woche, meist aber erst später auf. Die Alopekie war stets nur auf die Kopf- und Rückenhaut beschränkt, das Freibleiben der Bauchseite scheint für die Thalliumalopekie charakteristisch zu sein; der Haarausfall selbst erschien entweder als eine diffuse Lichtung des Haarkleids oder auch in Form rundlicher kahler areataähnlicher Scheiben. Sehr häufig trat der Haarausfall auch in Form eines völlig kahlen, vom Ohr zum Auge ziehenden bandförmigen schmalen Streifens auf (vgl. die Photographie!). Bei anderen Tieren, welche wir bei dauernder Thalliumfütterung monatelang am Leben erhielten, gelang es uns (vgl. die Photographie!) nach $^1/_4$jähriger Fütterung eine t o t a l e Kahlheit der Haut des Kopfes, Rückens und der Vorderextremitäten zu erzielen! Schon vorher, und besonders nachdem bei den Tieren eine deutliche Kahlheit diffuser oder zirkumskripter Natur aufgetreten war, fiel stets auf, daß die restierenden Haare überall und nicht nur in der

Umgebung der haarlosen Stellen sich sehr leicht, einzeln und in Büscheln, ausziehen ließen. Epilierte Haare gefütterter Tiere zeigten im Vergleich mit Haaren nicht mit Thallium gefütterter Ratten weder makroskopisch noch mikroskopisch irgendwelche Unterschiede. Entsprechend den minimalen ver-

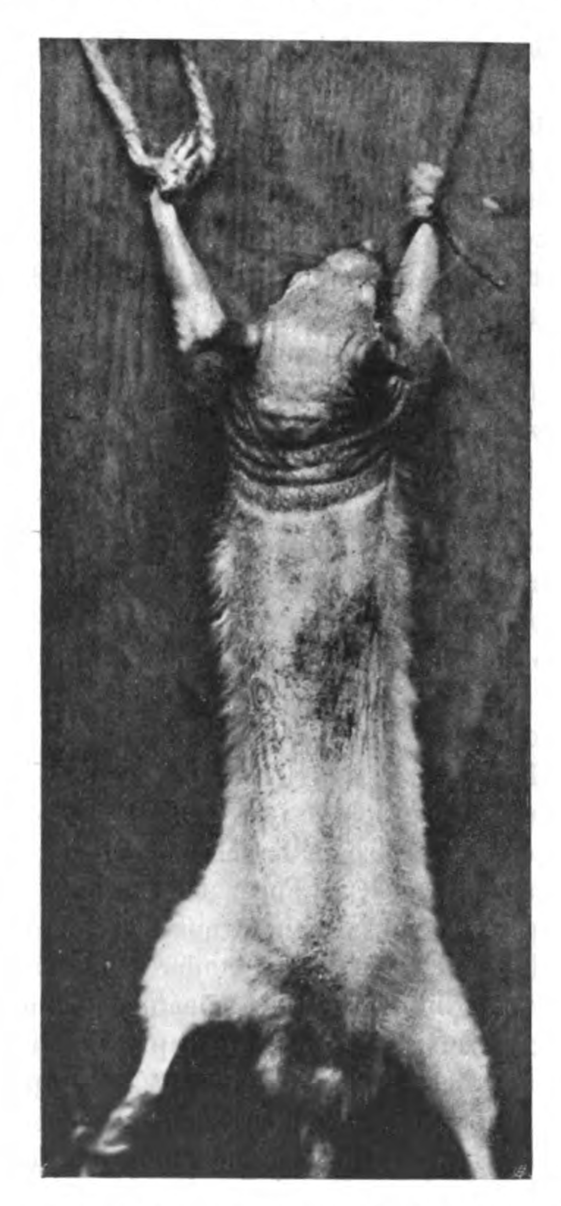


Fig. 1.

Ratte nach $^1/_4$jähriger Fütterung mit Thallium aceticum: Totale Kahlheit des Kopfes, Rücken und der vorderen Extremitäten.

abreichten Thalliumdosen waren bei der Sektion der gefütterten und kahl gewordenen Tiere Erscheinungen, wie sie bei den chronischen Schwermetallvergiftungen am Sektionstisch beobachtet werden (Nephritis, Schädigungen der Magendarmschleimhaut usw.), nicht nachzuweisen gewesen.

Zur histologischen Untersuchung wurden verschiedene, unter dem Einflusse des Thalliums kahl gewordene Partien der Kopf- und Rückenhaut bunter Ratten benützt. Infolge der großen Dünne und Zartheit der Rattenhaut war es nicht möglich, dünnere als 20 μ dicke Schnitte herzustellen. Wir zogen zur mikroskopischen Untersuchung mit Vorliebe die Grenze zwischen Krankem und Gesundem heran, derart, daß die eine Hälfte des exzidierten Hautstückes der noch behaarten, die andere Hälfte der bereits kahlen Haut angehörte.

Das exzidierte Material wurde in steigendem Alkohol gehärtet und in Paraffin eingebettet; gefärbt wurden die fertigen Schnitte mit Kresylechtviolett, polychromem Methylenblau, Hämatoxylin-Eosin, nach van Gieson und nach Unna-Tänzer.

Bei mikroskopischer Betrachtung der Präparate fiel (als normaler Befund!) die große Dünne der Epidermis auf. Die Zellen der Epidermis selbst waren normal konfiguriert und zeigten gut tingible Kerne. Ein öfteres Fehlen oder stellenweises Abgehobensein der Hornschichte schien bei der Zartheit des Materials wohl als Kunstprodukt gedeutet werden zu müssen. Die Epidermis-Kutisgrenze war eine scharfe, der Papillarkörper intakt. Das kollagene und das elastische Gewebe des Koriums waren gut erhalten, Drüsen, Gefäße und Nerven ohne bemerkenswerten Befund. Die sehr zahlreichen Haarfollikel enthielten in der behaarten Partie zahlreiche normale Haare, in der kahlen Partie waren die Haarfollikel größtenteils leer, stellenweise enthielten sie deutlich gelockerte, aber sonst normal beschaffene Haarschäfte. Nirgends war ein Zeichen einer auch nur geringgradigen Entzündung nachweisbar (nirgends Exsudation, keine Infiltrate um Gefäße und Haarbälge usw.).

Wir versuchten weiter, durch spektralanalytische Untersuchungen Anhaltspunkte über die Verteilung des Medikaments im Körper zu gewinnen, um vielleicht auf diese Weise die eventuelle Affinität des Mittels zu irgend einem Organ oder Gewebe nachweisen zu können.



Spektralanalytische Untersuchungen.[1])

Untersucht wurden Haut, Gehirn, Leber und Nieren von wochenlang mit wässriger Thalliumazetatlösung gefütterten und fleckweise kahl gewordenen bunten Ratten.

Ratte I.

	Organgewicht	% Asche
Haut	2·358	0·962
Gehirn	1·180	1·754
Leber	3·85	1·610
Nieren	1·03	1·407

Ratte II.

	Organgewicht	% Asche
Haut	3·61	0·991
Gehirn	1·11	1·765
Leber	4·125	1·721
Nieren	1·305	1·463

Das Material wurde zur Vorbehandlung getrocknet, verkohlt, die Kohle mit Salzsäure extrahiert, eingedampft unter Zusatz von sehr wenig Schwefelsäure, schließlich das gut ausgewaschene Filter verascht, mit der Hauptmenge vereinigt und mit Salzsäure befeuchtet in der Flamme geprüft. Es konnte nun das Thallium ausschließlich in den Nieren, dort aber sehr deutlich (charakteristische grüne Linie!) nachgewiesen werden. In den Aschen, die unter Auslaugen der Kohle mit Wasser gewonnen wurden, war Thallium nirgends nachweisbar. Bei einer dritten Ratte kamen außer Haut, Gehirn, Leber und Nieren noch Herz und Lungen zur Untersuchung. Auch bei diesem Tier war das Thallium wiederum nur in den Nieren spektroskopisch nachweisbar (im salzsauren Auszug einer vorsichtig verkohlten Portion).

II. Versuche mit äußerlicher Anwendung von Thalliumazetat.

Zu Versuchen über die Resorption eines chemischen Stoffes durch die intakte Hautdecke hindurch erscheint das Kaninchen als Versuchstier

[1]) Ausführung im chemischen Laboratorium Dr. Bender und Dr. Hobein München.



sehr geeignet. Die Kaninchenhaut ist leicht resorptionsfähig; sie ist es in viel höherem Grade als z. B. die menschliche Haut,[1]) da sie mit einer nur sehr dünnen Hornschichte und mit geraden weiten Haartaschen, wie sie den oft in Büscheln austretenden Haaren entsprechen, versehen ist.

Als Ort der Applikation des zu untersuchenden Mittels empfiehlt sich der Rücken, speziell die Nackengegend einmal aus Reinlichkeitsrücksichten, dann auch weil diese Hautpartien dick, straff und ohne Unebenheiten sind, vom Untersucher leicht gereinigt und besichtigt, vom Tier selbst aber nicht beleckt und beschädigt werden können.

In welcher Form der zu prüfende Stoff am geeignetsten appliziert wird (ob in wässriger Lösung, ob als Salbe, ob in flüchtigen fettlösenden Vehikeln suspendiert usw.), muß mit Berücksichtigung einiger Thatsachen aus der Lehre von der Hautresorption[2]) entschieden werden.

Die Haut ist in den obersten Schichten eine Membran von dichtem Gefüge, die der Anwesenheit von Haarbälgen, Talg- und Schweißdrüsen, sowie etwaigen Spalträumen der Hornschichte eine gewisse Porosität verdankt. Die Poren, deren Gesamtquerschnitt der ganzen Hautoberfläche gegenüber ein verschwindend kleiner ist, führen in mit nicht verhorntem Epithel ausgekleidete und von einem dichten Gefäßnetz umsponnene Kanäle, die in ihren sehr engen Kapillarhöhlungen Luft oder fettiges Sekret führen und blind endigen. Für die Beantwortung der Frage, ob und wie z. B. die Aufnahme einer wässrigen Lösung durch die Haut hindurch erfolgen kann, ist demnach in Betracht zu ziehen: 1. ob die oberflächlichste Hautschicht, also die Hornschicht, sich mit der Lösung benetzt und aus ihr durch Quellung etwas aufnimmt und ob ferner die so aufgenommene Lösung durch Diffusion weiter nach abwärts bis zu einer vom Lymph- und Blutstrom umspülten Partie gelangt, von wo aus die endliche Resorption gelingen kann; 2. ob die Lösungen in die Kapillarräume der Hauteinspülungen, deren Epithel besser resorbiert, einzudringen vermögen oder nicht.

Wir wissen nun, daß aus wässrigen Lösungen nichts resorbiert wird, weil dieselben unter gewöhnlichen Umständen nicht benetzen, daher keine Quellung der oberen Hautschichten noch ein Eindringen in die Poren zu Wege bringen. Noch ungünstiger liegen die Bedingungen für eine Aufnahme von Stoffen aus öliger Lösung und Salben oder letzterer Vehikel selbst. Diese benetzen ja zwar im allgemeinen die Hautoberfläche bedeutend besser als wässrige Flüssigkeiten, aber es tritt weder jemals Quellung der obersten Hautschichten ein, noch können die

[1]) Die Haut des Menschen besitzt ein dickes, stellenweise mächtiges Hornlager und demnach erst in größerer Tiefe resorptionsfähige Einstülpungen, letztere sind überdies vielfach gewunden (Schweißdrüsen) und enger als beim Kaninchen.

[2]) Vgl. Winternitz (105).



zumeist schwer fließenden Mittel ohne nachdrückliche mechanische[1]) Hilfe in die Hautporen gelangen. Am günstigsten liegen die Resorptionsverhältnisse für Stoffe, welche in flüchtigen, fettlösenden Vehikeln (Chloroform, Alkohol, Äther) suspendiert sind. Hier kommt nicht die Epidermis, sondern die Poren in Betracht, in denen z. B. der Ätherdampf dann ganz oder teilweise die Stelle der Luft einnimmt, resorbiert wird und hierdurch etwas von der Lösung in den Hohlraum nachzieht; letztere, die sehr gut benetzt, kann durch Osmose den gelöst enthaltenen Stoff abgeben. Lösungen von Äther und Chloroform führen, da sie viel flüchtiger und besser fettlösend sind, viel rascher zur Resorption als alkoholische. Unsere Resorptionsversuche, welche mit Benützung dieser allgemeinen Grundsätze ausgeführt wurden, bestätigen vollständig deren Richtigkeit.

a) Versuche mit wässrigen Thalliumlösungen.

Mittelgroßen gesunden Kaninchen mit intakter Hautdecke wurden in der Nackengegend an einer etwa talergroßen Stelle die Haare mit der Schere wenig gekürzt und diese Partie, um die Chance für die Resorption der wässrigen Lösung etwas zu bessern — 10 Minuten lang mit chloroformgetränkten, fest aufgepreßten Wattebäuschchen vorbehandelt. Dann wurden mit der Versuchslösung (Thall. acet. 0·2 : 1000) gut getränkte Wattebäusche appliziert und mit Billrothbatist nach Art eines gut abschließenden Dunstverbandes verbunden. Verbandwechsel und gleiche Applikation an drei aufeinanderfolgenden Tagen.

Bei wiederholt auf diese Weise behandelten Tieren traten weder Haarausfall noch auch irgendwelche allgemeine toxische Erscheinungen auf.

b) Versuche mit Thalliumtraumatizin.

Gesunden Kaninchen wurden in der Nackengegend in einem ca. talergroßen Bezirk die Haare wenig gekürzt und nach

[1]) Bei Applikation von Salben ist natürlich abgesehen von der Wahl der Salbengrundlage auch die Art und Weise der Applikation von Wichtigkeit und vieler Variationen fähig. Den Grad der Einwirkung kann man abstufen, je nachdem man dieselbe nur sanft aufstreicht, oder sie möglichst fest einreibt, sie mit klatschenden Bewegungen auf die Haut aufträgt, wie Herxheimer es will, oder sich gar der von Ledermann vorgeschlagenen Vibrationsmassage zu diesem Zwecke bedient, oder auch wenn man den Salbenverband mit einem impermeablen Stoffe deckt.

Chloroformvorbehandlung (vgl. oben) ein 20% Thallium-Traumatizingemisch aufgepinselt. Dann wurde stets ein gut abschließender aber poröser Verband angelegt, so daß es ausgeschlossen war, daß Thallium von der behandelten Stelle z. B. abfallen und in das Futter der Tiere hätte gelangen können.

Alle so behandelten Tiere starben unter schweren toxischen Erscheinungen (Krämpfe, dann Lähmung der Hinterextremitäten) entweder gleich am nächsten Tage oder bald nachdem die Thalliumtraumatizinpinselung ein zweitesmal wiederholt worden war. Länger als 6 Tage war kein Tier am Leben zu erhalten, Haarausfall trat nicht ein. Wir konnten den Tod der Tiere auch nicht aufhalten, als wir, um die Resorptionsverhältnisse wieder weniger günstig zu gestalten, die Haare nicht mehr kürzten, von der Chloroformvorbehandlung Abstand nahmen und die Konzentration der Thalliumtraumatizine verringerten.

c) Versuche mit Thalliumsalbe.

Als Salbenbasis verwendeten wir das Jessnersche Mitin (41). Mitin erfüllt alle Anforderungen, welche an eine gute Salbengrundlage zu stellen sind und ist durch seine der Haut adäquate Beschaffenheit besonders geeignet, leicht in die Tiefe derselben zu dringen.

Wir rieben gesunden Kaninchen mit intakter Hautdecke ohne Vorbehandlung auf eine talergroße Stelle der Nackengegend unter leichter Massage ein bohnengroßes Stück 20%-iger Thalliummitine ein und legten darüber einen gut abschließenden porösen Verband an. Nach 6 Tagen Verbandwechsel und zweite Einreibung.

Bei so behandelten Tieren kamen nie irgendwelche Erscheinungen allgemeiner Intoxikation zur Beobachtung, die Tiere waren stets munter und freßlustig im Gegensatz zu den apathischen mit Thalliumtraumatizin gepinselten Kaninchen.

Ferner waren ca. 4 Tage nach der zweiten Einreibung die eingeriebenen Hautstellen vollständig kahl geworden!

Tiere, bei denen die kahl gewordene Haut irgendwelche Erscheinungen von Ekzem oder Dermatitis aufweist, dürfen



nun unserer Meinung nach nicht als Beweis für eine enthaarende Wirkung des Thallium nach lokaler Applikation verwertet werden, da ja die Alopekie die Folge des Ekzems oder der Dermatitis (mechanischer Art durch den Reiz der Einreibung, des Verbandes etc.) sein könnte. So beobachteten wir ein Kaninchen, bei welchem 4 Tage nach der zweiten Einreibung eine absolut kahle Stelle auftrat, die aber schon makroskopisch gerötet, leicht geschwellt und mit Schuppen-Krusten bedeckt erschien und wo auch die vorgenommene histologische Untersuchung der betreffenden Stelle Veränderungen ergab, wie wir sie bei Dermatitis zu sehen gewöhnt sind.

Dagegen wurde bei einem anderen Kaninchen 4 Tage nach der zweiten (bzw. am 11. Tage nach der ersten) Einreibung von 20% Thalliummitine das Auftreten eines der menschlichen Areata sehr ähnlichen zirkumskripten Haarausfalles beobachtet. (Kontrollversuche: Einreibungen mit Mitin allein verliefen negativ.) Nach Abnahme des Verbandes, der die behandelte Nackenpartie dauernd gut abschließend bedeckt hatte, präsentierte sich die eingeriebene Stelle als ein rundlicher, scharf begrenzter, ungefähr talergroßer vollständig kahler Fleck, dessen Haut glatt, blaß, leicht auf der Unterlage vorschieblich war und frei von jeglichen Auflagerungen und entzündlichen Erscheinungen (vgl. die Photographie!). Die Haare in der nächsten Umgebung des Fleckes gaben einem leichten Zuge viel eher nach als an kahlen anderen Stellen des Rückens, irgendwelche anatomischen Veränderungen waren jedoch an ihnen nicht festzustellen. Das Tier war sonst völlig gesund und nach weiteren 14 Tagen begannen auf der kahlen Partie wieder Haare nachzuwachsen. Zur histologischen Untersuchung wurde ein kleines Stück der kahl gewordenen Hautpartie exzidiert, in steigendem Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und die Schnitte mit Kresylechtviolett, Hämatoxylin-Eosin, nach Van Gieson und nach Unna-Tänzer gefärbt. Bei Durchsicht der Präparate waren bemerkenswerte Veränderungen nicht festzustellen. Die einzelnen Gewebselemente waren gut tingibel und standen gegenseitig in richtigem Verhältnis. Im Lumen mancher Gefäße fielen vielleicht etwas reichliche polynukleäre Leukozyten auf. Die Gefäßwände selbst waren überall normal, die Follikel dem Haarausfall entsprechend



leer, an den Haarpapillen jedoch keine Veränderungen im Sinne einer Atrophie. Nirgends waren irgendwelche entzündlichen Veränderungen zu beobachten (keine Exsudation, keine Leukozyteninfiltration um Gefäße und Follikel usw.).

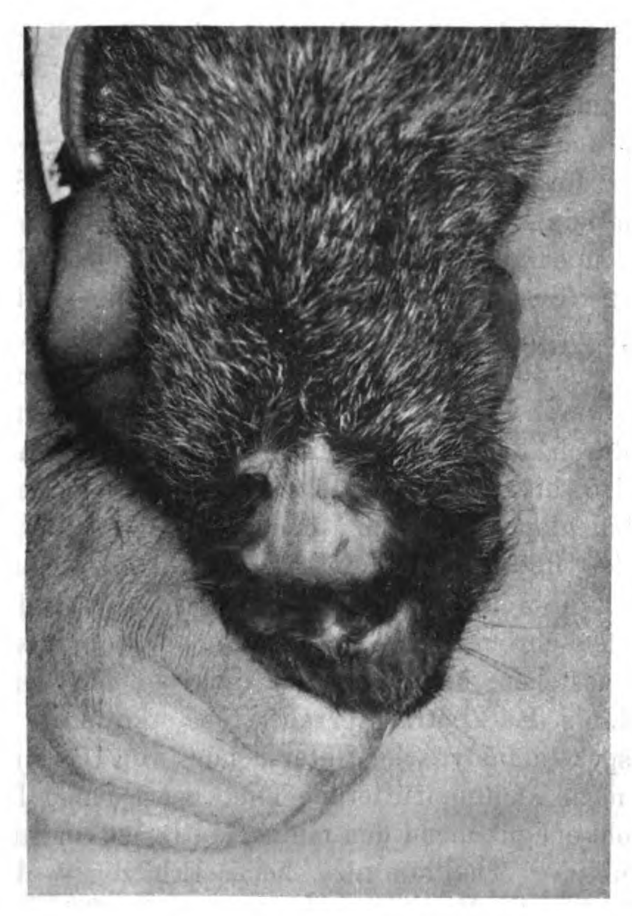


Fig. 2.

Durch unsere Untersuchungen wurde gezeigt, daß es gelingt durch Verfütterung minimaler Dosen von Thallium aceticum bei Ratten Alopekie zu erzeugen. Diese Alopekie tritt entweder in diffuser oder in zirkumskripter areataähnlicher Form auf, oder ist — soferne es nur gelingt die Tiere entsprechend lange am Leben zu erhalten — sogar eine totale. Charakteristisch ist für diese Thalliumalopekie ihre konstante Beschränkung auf die Dorsalseite der Tiere. Aber auch durch

lokale Applikation hochprozentiger, gut resorbierbarer Thalliumsalben ist es möglich, am Ort der Einreibung eine herdförmige areataähnliche Alopekie hervorzurufen.

Das Thallium aceticum erschien uns in seinen Wirkungen als spezifisches Nervengift: Zahlreiche Versuchstiere gingen sowohl nach Verfütterung als auch nach lokaler Applikation des Mittels unter Krampfanfällen und Lähmungen zu Grunde. Letzterer Umstand beweist, daß auch bei lokaler Applikation das Thallium durch die Haut hindurch in den Körper aufgenommen werden und nervöse Zentralorgane angreifen kann. Waren die Resorptionsverhältnisse sehr günstig (Suspension in Traumatizin), so wurde uns die zentrale Wirkung des Thallium sinnenfällig. Waren die Resorptionsverhältnisse nur mittelmäßig (Suspension in Salbe), so fehlten entsprechend der geringeren Menge von aufgenommenem Thallium auch die Symptome zentralnervöser Erkrankung. Trotzdem scheint mir, wie bei der durch Fütterung erzeugten Thalliumalopekie, so auch bei der durch lokale Maßnahmen hervorgerufenen Alopekie der negative histologische Befund dafür zu sprechen, daß die Thalliumalopekie durch eine zentrale nicht periphere Wirkung des Metalls entsteht. Es darf an dieser Stelle auch nochmals an die weitgehenden Analogien erinnert werden, welche zwischen der chronischen Thallium- und der chronischen Bleivergiftung bestehen, besonders daß auch bei der Bleivergiftung in erster Linie das Zentral-Nervensystem erkrankt.

Die spektralanalytische Untersuchung von Haut und Organen von nach Thalliumfütterung kahl gewordenen Ratten ergab — wohl entsprechend den minimalen Dosen und der großen Flüchtigkeit der Thalliumsalze beim Erhitzen — keine Anhaltspunkte für die Verteilung des Mittels im Organismus, sie zeigte uns nur das in den Nieren in Ausscheidung begriffene Metall an.

Im Zusammenhang mit der Besprechung der Ätiologie der Alopecia areata interessiert hier besonders die Feststellung der Tatsache, daß es chemische Stoffe gibt, welche, wenn auch nur in minimalen Mengen dem Körper einverleibt, mit einer gewissen Konstanz und ohne lokale Verän-



derungen zu setzen, diffusen und kreisfleckigen Haarausfall, also eine toxische Alopekie zu erzeugen vermögen.

Abgesehen von den beim Studium der Thalliumalopie gewonnenen Erfahrungen sprechen noch anderweitige Beobachtungen[1]) dafür, daß Intoxikationen (Medikamente, pflanzliche Futterstoffe, Bakterientoxine) Haarausfall überhaupt und gelegentlich auch das klinische Bild der Alopecia areata hervorrufen können. In praxi wird es ja immer nur für ganz vereinzelte Fälle zulässig sein, dieselben durch eine Intoxikation zu erklären, und kann die Intoxikationstheorie dann mit der nervösen Theorie ungezwungen in enge Beziehung gebracht werden, wenn man die schädigende Noxe als Nervengift auffaßt.

---

[1]) Anmerkung. So fand Pohl bei Schwefelkohlenstoffvergiftungen bei seinen Versuchstieren gleich aussehende und gelagerte haarlose Stellen, wie sie Bettmann nach Abrinfütterung beobachtet hatte.

Bezzola (9) stellte fest, daß die fortgesetzte Fütterung selbst mit gutem unverdorbenem Mais bei Meerschweinchen einen gewöhnlich am Rücken einsetzenden Haarausfall bewirkt, die Tiere wurden allmählich fast nackt.

Eletti beobachtete nach Darreichung größerer Kalomeldosen bei 3 Pferden Haarausfall. Weiter wurde bei Pferden Haarausfall beobachtet nach Fütterung mit Kartoffeln, Kleie, Nußblättern, verdorbenem Heu, mit Juniperus sabina (zitiert nach Heller 35).

Endlich darf hier noch eine originelle Beobachtung von Rodionow (70) Erwähnung finden: In 2 Fällen von Alopecia areata verschwand dieselbe, nachdem die Patienten von Taenia solium, beziehungsweise Botriocephalus latus befreit worden waren. Rodionow schließt hieraus, die Alopecia areata sei keine parasitäre, sondern eine trophische Erkrankung, welche von der Erschöpfung des Organismus abhänge. Meiner Ansicht nach sind diese Fälle eher im Sinne der Intoxikationstheorie zu erklären.

Die zweifellos eigentliche toxische Alopekie des Menschen ist die nach fieberhaften Erkrankungen wie Typhus usw. sich entwickelnde. Der Haarausfall bei Typhus ist übrigens in bemerkenswerter Weise auch meist auf die Kopfhaare beschränkt, worauf zuerst Curschmann aufmerksam gemacht hat.

Zusammenfassung.

Die als Alopecia areata bezeichnete Alopekieform stellt ein selbständiges, durch einen charakteristischen Symptomenkomplex von allen anderen Alopekien leicht unterscheidbares Krankheitsbild dar.

Die meisten Fälle von Areata können klinisch nicht anders als durch die Annahme einer Übertragung eines noch unbekannten Kontagiums erklärt werden. Ab und zu kommen jedoch auch Fälle von traumatischer und neurotischer Alopekie zur Beobachtung, bei denen eine Infektion auszuschließen ist, und welche wir doch klinisch von dem Krankheitsbild einer typischen Areata zu unterscheiden nicht im stande sind. Endlich können ganz vereinzelt auch toxische Ursachen eine der Areata sehr ähnliche Alopekie hervorrufen.

Diese klinischen und die experimentellen Erfahrungen verbieten uns, weiter an einer einheitlichen Ätiologie der Alopecia areata festzuhalten.

Da eine prinzipielle Trennung verschiedener Formen von Alopecia areata nach dem klinischen Bilde nicht durchgeführt werden kann, aber unter demselben klinischen Bild Affektionen ganz verschiedener Ätiologie verlaufen, sind wir genötigt, die Alopecia areata als einen Symptomenkomplex aufzufassen, der durch von einander verschiedene Noxen (Infektion, Innervationsstörung, Intoxikation) in gleicher Weise hervorgerufen werden kann.

Literatur.

1. Abraham. Remarks on Alopecia areata. Lancet. Nov. 1893.
2. Arndt. Über einige Formen narbiger Kahlheit, ihre Diagnose und Therapie. Derm. Zeitschr. 1908.
3. Askanazy. Kasuistisches zur Frage der Alopecia neurotica. Arch. f. Derm. u. Syph. 1890. Bd. XXII.
4. Bayet. Bulletin de la Société belge et de Syphiligraphie. 1901. 12. Mai.
5. Behrend. Über Nervenläsion und Haarausfall mit Bezug auf die Alopecia areata. Virch. Arch. 1888.
6. Bettmann. Über Beziehungen der Alopecia areata zu dentalen Reizungen. Arch f. Derm. u. Syph. 1904. Bd. LXX.
7. — Zur Frage der reflektorisch bedingten Hauterkrankungen. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXXXIV.
8. — Abrinalopekie. Verb. d. int. derm. Kongr. 1904.
9. Bezzola. Alopekie nach Maisfütterung von Meerschweinchen. Zeitschr. f. Hygiene. Bd. LVI.
10. Blaschko. Verh. d. Berl. derm. Ges. 1903.
11. Blum. Medizinisches über die Bleivergiftung. Deutsche mediz. Woch. 1912. Nr. 14.
12. Brocq. Ist Alopecia areata eine Infektionskrankheit? Gaz. hebd. de méd. Paris. 1887.
13. Bowen. Zwei Epidemien von Alopecia areata in einem Mädchenasyl. Journ. of. cut. and gen. ur. dis. 1899.
14. Bryant. Zitert aus Revue neurologique. 15. Jan. 1896 in Ann. de derm. et syph. 1896. p. 763.
15. Buchner. Krit. Bemerkungen zur Ätiologie der Area Celsi. Virch. Arch. Bd. LXXIV.
16. Buschke. Experimenteller Beitrag zur Kenntnis der Alopekie. Berl. klin. Woch. 1900. Nr. 53.
17. Buschke. Über experimentelle Erzeugung von Alopekie durch Thallium. Verh. d. deut. derm. Ges. Breslau. 1901.
18. — Weitere experimentelle Untersuchungen über Alopekie und die Lokalisation von Hautkrankheiten. Berl. klin. Woch. 1903. Nr. 39.
19. — Weitere Beobachtungen über die physiologischen Wirkungen des Thallium. Deut. med. Woch. 1911. Nr. 4.
20. — Klinische und experimentelle Beobachtung über Alopecia congenita. Arch. f. Derm. Bd. CVIII. H. 1—2.
21. Chajes. Verh. d. Berl. derm. Ges. Juni 1910.
22. Colin. Alopecia areata im Militärbezirk von Paris. Arch. de méd. et pharm. milit. Paris 1888.
23. Cooper. Alopekie durch Gehirnerschütterung. Lancet 1869.
24. Déhu. Pelade in Pratique dermatologique. Bd. III.
25. Dillingham. Alopecia areata. Amer. Med. 1884. Bd. VII.
26. Dreuw. Klinische Beobachtungen an 101 haarerkrankten Schulkindern. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. LI.
27. Du Bois. Réaction de Wassermann chez les pelatiques. Annal. de. derm. et de syph. 1910. Nr. 11.
28. Eichhorst. Beobachtungen über Alopecia areata. Virch. Arch. Bd. LXXVIII.



29. Foulard. Le favus et la pelade en France. 1887—1892. II. intern. derm. Kongr. zu Wien. 1892.
30. Fournier. Gaz. des hôpit. 1879.
31. Gamborg. 3 Fälle von Alopecia areata in derselben Familie. Tiddskr. f. prakt. Med. 1882. Nr. 22.
32. Gebert. Verh. d. Berl. derm. Ges. Januar 1897.
33. Giovannini. 2 Fälle von Alopekie nach dem Gebrauch von Thalliumazetat. Dermat. Zeitschr. 1899.
34. Gussenbauer. Über den Ausfall der Erinnerungsbilder aus dem Gedächtnis nach Commotio cerebri. Wien. klin. Woch. 1894.
35. Heller. Die vergleichende Pathologie der Haut. Berlin 1910.
36. Head. Die Sensibilitätsstörungen der Haut bei Viszeralerkrankungen. Deutsch von Seiffer. Berlin 1898.
37. Jacquet. Rapport de la pelade avec les lesions dentaires. Ann. de derm. et syph. 1900. p. 1189.
38. — Pelade consécutive à une irritation gingivale. Ann. de derm. et syph. 1901. p. 425.
39. — Pelade d'origine dentaire. Ann. de derm. et syph. 1902. p. 97.
40. — La pelade dentaire. Ann. de derm. et syph. 1902. p. 180.
41. Jessner. Salben und Pasten. Derm. Vortr. f. Prakt. Heft 15.
42. Joseph. Zur Ätiologie der Alopecia areata. Zentralbl. f. med. Wiss. 1886.
43. — Zur Ätiologie und Symptomatik der Alopecia areata. Berl. klin. Woch. 1888. Nr. 5.
44. — Über Nervenläsion und Haarausfall mit Bezug auf die Alopecia areata. Virch. Arch. Bd. CXVI.
45. Kaposi. Verh. d. Wien. derm. Ges. März 1899.
46. Kasanli. Zur Lehre von der Alopecia areata. Wratsch 1888.
47. Keil. Arch. f. int. Pharm. 10. 1902.
48. Kobert. Lehrbuch der Intoxikationen. Stuttgart 1906.
49. Kopp. Die Trophoneurosen der Haut. Habilitationsschrift 1886.
50. Köster. Zur Physiologie der Spinalganglien und der trophischen Nerven, sowie zur Pathogenese der Tabes dorsalis. Monographie. Leipzig 1904.
51. Kunkel. Handbuch der Toxikologie. Jena 1901.
52. Lassar. Über Alopecia areata. Ber. f. d. 4. intern. derm. Kongr. zu Paris. Derm. Zeitschr. 1900.
53. Léloir. Zur Ätiologie der Alopecia areata. Zitiert nach Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. VII. p. 859.
54. Lippmann. Verh. d. Berl. derm. Ges. März 1903.
55. Malassez. Note über den Pilz der Alopecia areata. Arch. de Phys. 1874. Nr. 2/3.
56. Mibelli. Sulla patogenesi dell' alopecia areata. Giorn. ital. d. mal. vener. e della pelle. 1885.
57. Michelson. Zur Diskussion über die Ätiologie der Area Celsi. Virch. Arch. Bd. LXXX.
58. — Über die sogenannten Area-Kokken. Fortschr. d. Med. 1886. Nr. 7.
59. Marmé. Gött. gel. Anz. 1867. Nr. 20.
60. Martino. Über Alopecia areata nach Trauma. Giorn. ital. d. mal. ven. e della pelle. 1910. p. 583.
61. Mayer. Zur Übertragung der Alopecia areata. Derm. Zeitschr. Bd. XIII.
62. Nikolsky. Area Celsi als Trophoneurose. Med. Rundschau. Mosk. 1886.
63. Nobl. Verh. d. Wien. derm. Ges. Juni 1905.



64. — Studien zur Ätiologie der Alopecia areata. Wien. med. Woch. 1911. Nr. 15.

65. Pinkus. Verh. d. Berl. derm. Ges. Juni 1902.

66. — Haut- und Geschlechtskrankheiten. Leipzig. 1910.

67. Plonsky. Zur Übertragbarkeit der Alopecia areata. Derm. Zeitschr. 1898.

68. Pontoppidan. Ein Fall von Alopecia areata nach Operation am Halse. Monatsh. f. prakt. Derm. 1889.

69. Pöhlmann. Dariersche Dermatose in 3 Generationen. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. XCVII. Heft 2/3.

70. Radionow. Alopecia areata als eines der Symptome bei Anwesenheit von Tänien. Russk. Med. 1894. Nr. 40.

71. Richter. Berl. klin. Woch. 1902. Nr. 52. p. 1215.

72. Robinson. Alopecia areata, Sycosis paras. und Herpes tonsurans trunci an einem Individuum. The brit. med. Journ. 1885.

73. — Verh. d. Sekt. f. Derm. u. Syph. des int. med. Kongr. in Washington 1887.

74. Sabouraud. Sur l'origine de la Pelade. 3. int. derm. Kongr. London 1896.

75. — Nouvelles recherches sur l'étiologie de la pelade. Annal. de derm. et. de syph. 1910. Nr. 11.

76. — La pelade héreditaire. Annal. de derm. et de syph. 1911. Nr. 2.

77. Sauvages. Nosologia methodica. Amstelodamo. 1763.

78. Scagliosi. Über die Gehirnerschütterung und die daraus im Gehirn und Rückenmark hervorgerufenen histologischen Veränderungen. Virch. Arch. Bd. CLII.

79. Sangster. Herpes tonsurans kompliziert mit Alopècia areata. Lancet 1880.

80. Schein. Ein seltener Fall von Alopecia traumatica. Budap. Orv. Ujs. 1910. Nr. 44.

81. Scherenberg. Beobachtungen über Area Celsi. Virch. Arch. Bd. XLVI.

82. Schmaus. Virch. Arch. Bd. CXII.

83. Schmidt. Der Einfluß des Lichtes auf das Wachstum der Haare. Arch. f. Derm. u. Syph. Bd. LXII.

84. Schütz. Beitrag zur Ätiologie und Symptomatologie der Alopecia areata. Monatsh. f. prakt. Derm. 1887. Nr. 3.

85. von Sehlen. Ber. d. Sekt. f. Derm. u. Syph. 58. Vers. d. Naturf. u. Ärzte. Straßburg. 1885.

86. Sprecher. Neuer Beitrag zum Studium der Alopecia traumatica. Arch. f. Derm. u. Syph. 1909. Bd. XCIV.

87. Stepp. Deut. med. Woch. 1889. Nr. 4.

88. Stieda. Ist plötzliches Ergrauen der Kopfhaare möglich? Deut. med. Woch. 1910. Nr. 32.

89. Straub. Über chronische Vergiftung, speziell die chronische Bleivergiftung. Deut. med. Woch. 1911. Nr. 32.

90. Stowers. Tinea tonsurans begleitet von Alopecia areata. Lancet 1881.

91. Ter-Grigorjanz. Alopecia areata eine Trophoneurose. Journ. russ. de mal. cut. 1901.

92. Thin. Proced. of the Roy. Soc. 1881. Nr. 217.

93. Tommasoli. Sulla natura dell' alopecia areata. Boll. della soc. tra i cultori di sc. med. Anno. IV. 10.

94. Trautmann. Münch. med. Woch. 1911. Nr. 16.

95. Trebitsch. Dermatologische Beobachtungen aus Westgrönland. Arch. f. Derm. u. Syph. 1908. Bd. XCI.



96. Troisfontaines. Verh. d. Soc. franc. de derm. et de syph. 1908. 4—7.

97. Tyson. Lancet Febr. 1886. p. 357.

98. Unna. Verh. d. derm. Sekt. d. 7. int. med. Kongr. in London 1881.

99. Unna-Bloch. Die Praxis der Hautkrankheiten. Berlin 1908.

100. Uckermann. Ein Fall von Alopecia completa traumatica. Tiddskr. f. prakt. Med. 1883. Nr. 4.

101. Vignolo-Lutati. Sulle alopecie sperimentali di acetato di tallio. Giorn. it. di mal. ven. e della pelle. Fasc. I. 1905.

102. — Bemerkungen über die durch Thallium hervorgerufene Alopekie. Monatsh. f. prakt. Derm. Bd. XLVI.

103. Wechselmann. Über traumatische Alopekie. Deut. med. Woch. 1908. Nr. 46.

104. Whitfield. A contribution towards the etiology of alopecia areata. The Lancet 1904.

105. Winternitz. Zur Lehre von der Hautresorption. Arch. f. exper. Path. u. Pharm. Bd. XXVIII.



Aus dem chemischen Laboratorium von Herrn Professor Dr. Rosenfeld in Breslau.

Experimentelle und klinische Beiträge zur Frage der Hauttalgsekretion.

Von

Erich Kuznitzky,
Assistent an der Königlichen dermatologischen Universitätsklinik.

Das Studium der nach Bloch den Diathesen zuzurechnenden Hauterkrankungen, deren Gebiet vor nicht allzulanger Zeit noch völlig unerschlossen war, erfährt in den letzten Jahren, wenigstens in der deutschen Dermatologie, eine ständig wachsende Bereicherung. Namentlich die Befolgung der von Jadassohn postulierten funktionellen Prüfung hat im Tierexperiment sehr wichtige Aufschlüsse für das Verständnis gewisser Dermatosen geliefert — ich denke hier besonders an das bis dahin ganz dunkle Gebiet der Idiosynkrasien, auf welches die von Bruck zuerst hierfür erfolgreich verwandte Methode der passiven Übertragung der Anaphylaxie ein helles Licht warf. Dort jedoch, wo diesem Grundsatz Hindernisse erwachsen, müssen wir konstatieren, daß unsere Kenntnisse in den ersten Anfängen stecken geblieben sind. So reich unser Wissen von der Physiologie der verschiedenen Hautfunktionen ist, so wenig hat die Dermatologie — relativ — davon profitiert, eben weil es nicht möglich ist, durch das Experiment an einem warmblütigen Tier mit einer der menschlichen einigermaßen adäquaten Haut die vereinfachten Versuchsbedingungen, welche zum Studium der einzelnen Funktionen notwendig sind, zu schaffen. Hier sind besonders die Kenntnisse von der Sekretion der Haut und ihrer drüsigen Anhänge gemeint. Bei ihnen ist man lediglich auf das Experiment am Menschen angewiesen,





wodurch sich gleichzeitig die Schwierigkeiten sehr erhöhen. Manchmal hilft hier ein glücklicher Zufall weiter, ich erinnere an die schönen Untersuchungen von Wechselmann und Loewy über die insensible Perspiration der Haut an drei blutsverwandten Personen mit Hemmungsbildungen des Hautdrüsensystems, bei denen durch die Atrophie der Talg- und Schweißdrüsen die erforderlichen vereinfachten Voraussetzungen für den Versuch gegeben waren. Solche glücklichen Zufälle sind aber äußerst selten, und wo sie nicht eintreffen, muß man eben mit den größten Hindernissen rechnen. Vor allem fehlt es am häufigsten an geeigneten Personen, welche nicht nur die Unbequemlichkeiten des Hautversuches, sondern oft auch noch die des Stoffwechselversuches willig ertragen und dabei zuverlässig beiben. Und selbst wenn solche Personen zur Verfügung stehen, können Versuche über den Umfang und die Größe der Hauttalgsekretion, denen wir uns hier namentlich zuwenden wollen, aus mancherlei nicht immer vorher zu übersehenden Gründen scheitern. So z. B. ist die Wahl der Versuchsperson hinsichtlich der Beschaffenheit ihres Unterhautfettgewebes nicht gleichgültig. Denn es will uns auf Grund mancher Versuche scheinen, daß fette Personen eine andere Talgausscheidung haben wie magere. Auch die Außentemperatur zurzeit des Versuches spielt sicher eine Rolle, die nicht außer acht gelassen werden darf, worauf wir noch zurückzukommen haben werden.

Aber sicherlich der schwierigste Punkt bei der Durchführung von Versuchen, welche die Menge des durch die Talgdrüsen abgeschiedenen Hautfettes eruieren sollen, liegt darin, daß es an einer geeigneten Methodik fehlte, bei welcher die Talgabscheidung der ganzen Haut oder wenigstens einer möglichst groß zu bemessenden Fläche derselben die Basis bei Berechnung der Resultate abgab.

Bisher behalf man sich auf folgende Weise:

Krukenberg, der erste, dem wir planmäßige Untersuchungen über die Talgsekretion der Haut zu verdanken haben, bediente sich eines „2·5 *qcm* großen Blättchens ungeleimten, festgefügten Papieres, welches der Haut des Sternums unmittelbar auflag. Das Blättchen blieb auf der Haut solange



liegen, bis es sich, nach Bunsens photometrischem Verfahren untersucht, als mit Fett durchtränkt erwies."

Er kommt zu seinem Resultat, indem er weiterhin berichtet, daß unter Annahme der Körperoberfläche zu 16.000 *qcm* und der Multiplikation mit 2400 „die von den Talgdrüsen täglich sezernierte Fettmenge demnach 40·8 *g* betragen würde".

Einige Zeit später wurden diese Untersuchungen von Leubuscher fortgesetzt, welcher ein 4 *qcm* großes Stückchen Filtrierpapier auf die Haut auflegte und den Fettgehalt desselben nach verschieden langer Zeit dadurch bestimmte, daß er es mit dem Soxhlethschen Apparat extrahierte. Seine Resultate (zit. nach Rosenfeld) sind, daß das meiste Hautfett an der Stirn, weniger am Rücken, noch weniger an der Brust ausgeschieden würde; dann kommen in der Reihe nach abwärts Oberarm und Leib. Die Ausscheidung, beobachtet an fünf gleichartigen Versuchspersonen, wird auf 100 *g* pro Woche, d. h. also zirka 15 *g* pro Tag geschätzt. Nur bei Personen mit sehr starker Talgsekretion wurden auch die Krukenbergschen Zahlen erreicht. Schon ein oberflächlicher Vergleich der Ergebnisse dieser beiden Autoren zeigt deutlich, wie notwendig es bei derartigen Versuchen ist, eine möglichst große Hautfläche heranzuziehen, und zu welch großen Differenzen es führt, wenn man diese Forderung nicht berücksichtigt und nur einen so kleinen Teil der Körperoberfläche seinen Versuchen zu grunde legt, wie Krukenberg und Leubuscher es taten. Wir können daher Rosenfeld völlig beipflichten, wenn er die Methode der beiden vorgenannten Untersucher mit den Worten kritisiert:

„Man wird nicht verkennen, daß in den Versuchen beider Autoren die Fehlerquellen bei der Beobachtung enorm waren. Wenn man im Krukenbergschen Falle von 2·5 *qcm* auf 16.000 *qcm*, welche Größe der Oberfläche des Menschen gegeben wurde, schloß, oder in den Experimenten von Leubuscher von 4 *qcm* auf dieselben 16.000 *qcm* schloß, die Beobachtungsziffer also mit 6400 oder mit 4000 multiplizieren mußte, so hätte die Methode der zu beobachtenden Fettausscheidung ein Wunder von Exaktheit sein müssen, wenn diese Resultate annähernd stimmen sollten. Statt dessen bediente



sich Krukenberg der gänzlich unzuverlässigen photometrischen Methode. Genauer war ja immerhin die Bestimmung des Fettes nach Soxhleth, wie sie Leubuscher wählte. Aber auch sie enthält so viel Fehlerquellen (nur die Trocknung und Wägung zu nennen), daß sie eine Multiplikation mit 4000 unmöglich vertragen konnte, ohne zu den schreiendsten Unwahrscheinlichkeiten zu führen."

Hier setzen nun die Versuche Rosenfelds ein, welcher alle diese Fehler zu vermeiden trachtete und daher mehrere Änderungen in der Anordnung einführte. Zunächst ersetzte er das von Krukenberg und Leubuscher benutzte Papier durch eine Wolljacke und Wollhose, welche permanent Tag und Nacht getragen wurden und in welchen sich die Sekrete der Haut sammeln konnten. Es wurde also hierdurch der Hauttalg der gesamten Körperoberfläche mit Ausnahme des Kopfes, des Halses, der Hände und der Füße aufgefangen. Zweitens wurde eine exakte Extraktionsmethode eingeführt, indem nach Beendigung des Versuches die Wollwäsche in einem großen geschlossenen Glasgefäß mit Chloroform übergossen, mehrere Tage stehen gelassen und, nachdem das Chloroform durch ein Filter abgegossen war, mit einer eisernen Presse energisch ausgepreßt wurde. Nach Destillation des Chloroforms wurde der Rückstand in Äther gelöst, filtriert und getrocknet.

Schließlich wurde auch die Diät berücksichtigt, derart, daß während der Versuchszeit, welche bei den verschiedenen Personen 3, 4, 5 bis 9 Tage dauerte, eine bestimmte Ernährungsweise eingeschlagen wurde. Zu letzterem Schritte führte die Absicht, die Kohlenhydrate und die Fette der Nahrung in ihrer eiweißsparenden Kraft zu vergleichen. Denn wenn die Krukenbergschen und die Leubuscherschen Zahlen zu Recht bestanden, wenn täglich bis zirka 40 *g* Fett durch die Haut ausgeschieden wurden und dem Stoffwechsel verloren gingen, so mußte eine Minderwertigkeit der Fette schon aus dem Abgang von 370 Kalorien (im Hauttalg) vermutet werden. Deshalb suchte Rosenfeld sich mit dem eben geschilderten Verfahren einen Einblick in die wirkliche Größe des Verlustes zu verschaffen und ordnete seine Versuche derart an, daß er einer Periode, in welcher bei gleichbleibender Eiweiß- und Kalorien-

menge eine kohlenhydratreiche, aber fettarme Kost zugeführt wurde, eine solche von fettreicher, aber kohlenhydratarmer Nahrung folgen ließ. Hierdurch war natürlich die Möglichkeit gegeben, nicht nur den Umfang der Hauttalgausscheidung selbst, sondern auch einen etwaigen Einfluß der beiden Nährstoffe auf die Größe der Talgausscheidung zu studieren. Für die Kostanordnung möge ein Versuch, den Rosenfeld geschildert hat, als Beispiel dienen:

„Auf eine Kohlenhydratperiode, in welcher neben 250 *g* Fleisch, 20 *g* Kakao, 94 *g* Eier, an Fetten nur 70 *g* Butter, dagegen an kohlenhydrathaltiger Sustanz 100 *g* Zwieback und 332 *g* Zucker genossen wurden, folgte eine Fettperiode, in der die 332 *g* Zucker fortgelassen und durch die äquivalente Menge von 180 *g* Butter ersetzt wurde. Die Kost der zweiten Periode enthielt also statt 70 *g* 250 *g* Butter."

Die Ergebnisse, welche mit diesem Verfahren gewonnen wurden, hatten zunächst einen einheitlichen Charakter, indem erstens festgestellt wurde, daß die von der Haut während eines Tages ausgeschiedene Hauttalgmenge nur zirka 1—2 *g* betrug, also bedeutend geringer war, als man bisher annahm, und zweitens, daß eine Beeinflussung der Ernährung in der Hinsicht festgestellt werden konnte, daß in der Kohlenhydratperiode mehr Hautfett sezerniert wurde, als in der zweiten, der fettreichen, aber kohlenhydratarmen Versuchszeit.

Auf diesem Status setzten nun meine Versuche an mir selbst ein, welche zunächst eine Wiederholung und einfache Nachprüfung der bisherigen darstellten. Es wurden in einer viertägigen Periode 445 *g* Kohlenhydrate und zirka 50 *g* Fett genommen und dabei 2·057 *g* Hautfett produziert. In der sofort darauf folgenden Versuchszeit von drei Tagen wurden dagegen 200 *g* Fett und 100 *g* Kohlenhydrate zugeführt und nur 1·7 *g* Hauttalg pro die ausgeschieden. Während sich das Resultat dieses Versuches in nichts von den bisherigen unterschied, war hierbei aber schon insoweit eine Änderung getroffen, als die Vorbereitung der Wäsche einwandfreier gestaltet wurde.



In den ersten Versuchen Rosenfelds war frischgekaufte oder gewaschene Wollwäsche benutzt worden, die in einigen Stichproben keinen wesentlichen Betrag an Chloroformextrakt ergeben hatte. Extrahierte man aber die zu verwendende Wollwäsche in dem sogleich zu schildernden längeren Verfahren, so ergaben sich doch hin und wieder Extraktzahlen von 1—5 *g*, die nicht übersehen werden dürften. Es war natürlich, daß solche Fehlerquellen das Resultat bei einem Versuche von 3—4 Tagen eventuell beeinträchtigen konnten. Es wurde also die größte Sorgfalt auf eine möglichst genaue Extraktion der ungetragenen Wollwäsche verwendet in der Weise, daß diese vor dem Versuche so oft extrahiert wurde, bis das im Chloroformextrakt nachweisbare Fett auf die Menge von 0·002 *g* gesunken war. Dann wurde die Wäsche getrocknet und angezogen. Nach dem Versuche wurde die getragene Wäsche in der üblichen Weise extrahiert und die Extraktion so lange fortgesetzt, bis die niedrigste im Chloroformextrakt der ungetragenen Wäsche nachgewiesene Fettzahl (0·002 *g*) wieder erreicht war. Ein Beispiel für die Handhabung dieses Verfahrens sei im folgenden angeführt:

Wollwäsche G., 5 Tage getragen, ergibt:

1.	mal extrahiert,	Chloroform abfiltriert	. . 2·902	*g* Fett
2.	„ „	dto.	. . 1·654	„ „
3.	„ „	dto.	. . 0·678	„ „
3.	„ „	Chloroform abgepreßt	. . 0·161	„ „
4.	„ „	„ abfiltriert	. . 0·185	„ „
4.	„ „	„ abgepreßt	. . 0·065	„ „
5.	„ „	„ abfiltriert	. . 0·007	„ „
5.	„ „	„ abgepreßt	. . 0·002	„ „

Nunmehr suchten wir in neuen Versuchen Aufschlüsse darüber zu erhalten, ob Mastkost einen Einfluß auf die Hauttalgmenge habe und ob es dabei von Belang ist, mit welchen Stoffen, Kohlenhydraten oder Fetten, diese Mastzulage der Kost erreicht wird. Die Versuche stellte ich an mir, sowie an den Herren Kg., L. und G. an. Die Anordnung wurde so getroffen, daß außer der durch den Bedarf des Organismus bestimmten Kost eine Zulage von zirka 40% gereicht wurde, welche in der

Kohlenhydratperiode aus etwa 200 *g* Rohrzucker, in der Fettperiode aus zirka 90 *g* Fett bestand. Das Fett wurde zwecks späteren Nachweises in Form von Sesamöl zugeführt, welches zu Remouladensauce verarbeitet genossen wurde. Bei den Versuchen, welche ich an mir anstellte, wurde der Kohlenhydratzeit eine kurze Vorperiode mit freier Kost ohne Zulage vorangeschickt.

Eine Übersicht über das Ergebnis der Mastversuche an mir selbst und an den anderen Versuchspersonen zeigt folgende Tabelle:

	Mastversuche		
	Vorperiode	Kohlenhydr.-Periode	Fettperiode
Versuch K. I . .	2·66	2·12	1·91
„ K. II . .	0·99	0·68	0·86
Versuch L. . . .	—	0·66	1·39
„ G. . . .	—	1·05	0·98
Versuch Kg. . . .	—	1·18	1·11

Das Resultat dieser Versuche war in mannigfacher Beziehung merkwürdig: 1. Während bei den früheren Versuchen die täglich ausgeschiedene Fettmenge in der Kohlenhydratperiode gewöhnlich 2 *g* oder nur wenig darunter betrug, lehrt ein Blick auf obige Tabelle, daß diese Zahl nur in einem einzigen von 5 Versuchen erreicht worden ist. Im Gegenteil, es hat den Anschein, als wenn in der Zeit der Masttage eine allgemeine Verringerung der Fettproduktion, ganz gleich, ob Kohlenhydrate oder Fette gereicht wurden, stattgefunden habe. Dafür spricht auch die Tatsache, daß, wenigstens in meinen beiden Versuchen, die Zahlen der Mastperiode hinter denen der Vorperiode, bei der ja die Zulage fehlte, nachstanden. 2. Ließ sich der bisher regelmäßig zu konstatierende Einfluß von Kohlenhydraten und Fetten auf die Talgsekretion bei den Mastversuchen nicht wie sonst feststellen, vielmehr fand eine Verwischung, eine Nivellierung stellenweise sogar Umkehrung der Werte statt.

Interessant war ferner die Feststellung, **daß das in Form von Sesamöl gereichte Fett der Nahrung in den Hauttalg überging**, wo es von uns mittels der Furfurolreaktion nachgewiesen werden konnte.

Bei einer Kritik der zunächst überraschenden obigen Resultate war nicht von der Hand zu weisen, daß gegenüber den in den ersten Versuchen gewonnenen Ergebnissen ins Gewicht fiel, daß hier die Wäsche, die während der Versuche getragen wurde, vorher sorgfältig extrahiert war und somit, da einige Gramm Fett aus ihr wegfallen konnten, eine niedrigere Zahl erreicht wurde. Da dies jedoch nicht immer der Fall war, mußte man annehmen, daß noch irgend ein anderer Faktor, der sich bisher unserer Kenntnis entzogen hatte, dahin wirkte, daß die Produktion des Hautfettes auf ein so niedriges Maß herabgedrückt wurde. Es fiel uns auf, daß während der meisten dieser Versuche, nicht aller, die Außentemperatur innerhalb der Versuchszeit verhältnismäßig niedrig war. Dies war besonders während der kalten Tage des Winters, des Herbstes und des Vorfrühlings der Fall. Es erhob sich also die Frage, ob dieser Umstand geeignet wäre, eine Brücke zu dem oben erwähnten Mißverhältnis der Resultate zu bilden, mit anderen Worten, **ob dem Klima resp. der Außentemperatur ein maßgebender Einfluß auf die Menge der Hauttalgsekretion zuzusprechen sei.**

Schon **Krukenberg** weist, allerdings ohne tatsächliche Unterlage, daraufhin, daß unbeständige Witterung eine Einwirkung auf die Produktion des Hauttalges haben könne und daß vielleicht zur Durchführung der Versuche wochenlang anhaltende, gleichmäßige Temperatur, wie sie in den Tropen herrsche, notwendig sei. Um diesem Umstande Rechnung zu tragen und die Frage experimentell zu studieren, unternahm ich an mir einen Versuch derart, daß ich, nachdem in einer Vorperiode bei einer Außentemperatur von weniger als 0° die Wollwäsche 2 Tage lang getragen worden war, mich in einem Zimmer, welches auf 20° R erwärmt wurde, 2 Tage lang im Bett hielt. Auf analoge Art wurde an einer anderen Person ein zweiter Versuch durchgeführt. Der Erfolg war der, daß in dem einen Falle 3·46 g = 1·73 g Hauttalg pro die, in dem anderen 2·57 g

= 1·29 *g* pro die ausgeschieden wurde. In beiden Fällen betrug die tägliche Hauttalgmenge demnach mehr, als die in der Vorperiode bestimmte Talgausscheidung bei der herrschenden Außentemperatur:

	Vorperiode	Zimmerversuch bei 20° R
K.	1·15 *g* pro die . .	1·73 *g* pro die
G.	1·05 *g* pro die . .	1·29 *g* pro die

Wir sehen also, daß bei Vornahme derartiger Versuche die jeweilige Höhe der Außentemperatur sehr wohl in Erwägung zu ziehen ist, und haben somit allen Grund anzunehmen, daß die uns anfänglich überraschenden Resultate, wenigstens zum Teil, in diesem bisher nicht beachteten Moment ihre Ursache gefunden haben dürften.

Später hat sich dann noch Birk mit Untersuchungen beschäftigt, in welchen er den Einfluß der Ernährung auf die Sekretion des Hauttalges studieren wollte, und ist dabei zu ähnlichen Resultaten wie den unserigen gekommen. Einer seiner 5 Versuche an Kindern fällt allerdings mit seiner enorm großen täglichen Hauttalgmenge von 4·1—4·5 *g* derart aus dem Rahmen des bisher Gewohnten und auch seiner übrigen 4 Versuche, daß hierfür wohl ein technischer Fehler verantwortlich zu machen sein dürfte. Jedenfalls erscheint uns dies plausibler, als die Annahme einer Seborrhoea oleosa, welcher Birk die Schuld an diesem Fehlresultat beimißt. Betrachten wir die übrigen 4 Versuche, so ergeben sich bei ihnen Ausscheidungszahlen von 0·5 bis 1 bis 2·3 *g*, gemessen an Kindern von 6 bis 10 bis 12 Jahren. Der Grund, weshalb manche Resultate den Wert von 1 *g* pro die nicht erreichen, ist mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit darin zu finden, daß die Versuche ja an Kindern angestellt worden sind, welche bekanntlich vor der Pubertät viel weniger Hauttalg produzieren als Erwachsene und bei denen erst nach Eintritt der Pubertät die Hautfettmengen steigen (Arnozan, Leubuscher). Wenn auch teilweise ein Einfluß der Ernährung auf die Hauttalgmenge im Rosenfeldschen Sinne konstatiert werden konnte, so traf dies jedoch nicht überall zu, und Birk kommt daher zu dem



Schluß, daß eine gesetzmäßige Beeinflussung der Hauttalgausscheidung bei Kindern durch gewisse Nährstoffe nicht besteht.

Überblicken wir nunmehr das Gesamtresultat der bisherigen Versuche von Rosenfeld, Birk und mir, so lassen sich resümierend als Hauptergebnisse zwei feststellen:

1. Die tägliche physiologische Hauttalgausscheidung hält sich ungefähr innerhalb der Grenzen von 1—2 *g*; sie ist ziemlich konstant, in der kalten Jahreszeit und bei Kindern etwas geringer als gewöhnlich.

2. Die Unterschiede in den Hauttalgzahlen bei kohlenhydratreicher Nahrung einerseits und fettreicher Nahrung andererseits sind, insbesondere in den Versuchen der letzten Zeit, nicht mehr in der früher angegebenen Prägnanz aufgetreten. Worauf diese Annäherung der Werte zurückzuführen ist, läßt sich für alle Experimente nicht mit Sicherheit sagen. Daß ein großer Teil wahrscheinlich durch technische Mängel sowie durch Nichtberücksichtigung der Außentemperatur erklärt werden könnte, ist im vorhergehenden zum Teil experimentell zu beweisen versucht worden.

Besondere Beachtung verdient wohl die Feststellung Rosenfelds an zwei Diabetikern, nach welcher bei beiden übereinstimmend eine geringere, bis knapp an die untere Grenze der Norm und darunter reichende Ausscheidung des Hauttalges konstatiert wurde. In dem einen Falle, bei welchem sich eine ganz außergewöhnliche niedrige Hautfettzahl fand, war der Diabetes mit Furunkulose vergesellschaftet. Und wenn auch die Erklärung, welche nach dem Stande der damaligen Versuche dahin lautete, daß diese niedrigen Zahlen durch fettreiche Nahrung bei Diabetikern mit geringer Kohlenhydrattoleranz zustande gekommen wären, nach den eben skizzierten Darlegungen noch erst über einige Einwände hinaus zu sichern wäre, so bleibt doch die Tatsache eines Absinkens der Hautfettwerte bestehen. Durch die Aufdeckung dieser Beziehungen

wird der Zusammenhang mit dem Ausgangspunkte dieser Abhandlung von den Diathesen und der funktionellen Prüfung wieder hergestellt, insofern nämlich, als wir bei einer exquisit diathetischen Erkrankung wie dem Diabetes eine Dermatose gefunden haben, welcher allem Anscheine nach eine Störung einer Hautfunktion zu grunde liegt, einer Funktion, deren physiologische Größe wir inzwischen durch das Experiment annähernd kennen gelernt haben. Von hier bedeutet es nur einen Schritt weiter zu der vom dermatologisch klinischen Standpunkte aus sehr wichtigen Frage, wie sich die Hauttalgproduktion bei anderen Dermatosen verhalten würde, bei welchen, wie bei der Akne vulgaris, eine Störung der Talgdrüsenfunktion auf diathetischer Grundlage schon seit jeher vermutet wurde. Da es leider nicht gelingt, experimentell Akne vulgaris zu erzeugen, bleibt, um dieser Frage nachzugehen, nichts anderes übrig, als sich mit der dem Experiment zugänglichen medikamentösen (Brom-, Jod- etc.) Akne zu begnügen. In der Tat fand sich denn auch in einem schon von Rosenfeld angeführten Versuche eine Andeutung von Verminderung der Hauttalgsekretion. Die Zeit war aber zu kurz (3 Tage), es trat keine Akne auf und der Unterschied gegenüber der Norm war so gering (2·2 *g* gegen 2·05 *g*), daß zur Sicherung des Ergebnisses unbedingt ein länger dauerndes Experiment erforderlich war. Und so unternahm ich an mir die folgenden Versuche:

Nachdem in einer viertägigen Vorperiode bei freier Kost der täglich abgeschiedene Hauttalg festgestellt war, wurde der eigentliche Versuch angefangen, in dem ich, ebenfalls bei freier Kost, außerdem noch täglich 4—5 *g* Bromnatrium in etwas Wasser gelöst zu mir nahm. Nach 4—5 Tagen zirka trat starke Akne mit Pustelbildung im Gesicht und auf dem behaarten Kopfe auf und verbreitete sich im Verlauf der nächsten Tage über den übrigen Körper. Nach 10 Tagen wurde dieser Versuch abgebrochen und eine dritte Untersuchungsperiode von 3 Tagen hinzugefügt, innerhalb welcher aber kein Brom mehr genommen wurde. In dieser Zeit bestand die Akne fort. Das Ergebnis war evident. Während ich in der Vorperiode von 4 Tagen 4·94 = 1·23 *g* Fett pro die ausschied, wurden in der 10tägigen Bromperiode im



ganzen nur 7·3 *g* = 0·7 *g* Hauttalg pro die produziert, also etwas mehr als die Hälfte der täglichen Hauttalgmenge zur Zeit der Vorperiode. In der nun folgenden 3tägigen Versuchszeit zeigte es sich, daß die Hautfettzahlen zwar in die Höhe gegangen waren, aber immer noch nicht die untere Grenze der Norm erreicht hatten. Es wurden im ganzen 2·83 *g* = 0·94 *g* Hautfett pro die gefunden. Die tabellarische Übersicht der Zahlen des Bromversuches stellt die Ergebnisse folgendermaßen dar:

Vorperiode	1·23 *g* pro die
Bromversuch . . . . (4—5 *g* Br. täglich)	0·73 *g* pro die
Nachperiode . . . . (kein Br.)	0·94 *g* pro die

Man kann das Resultat dieses Versuches somit dahin aussprechen, daß während der Zeit, in welcher Akne durch Brom erzeugt wurde, die Produktion des Hautfettes erheblich vermindert war.

Dieses überraschende Resultat ist vielleicht geeignet, die bisher widerspruchsvollen Anschauungen über die Entstehung der Bromakne in gewisser Beziehung zu klären. Der eine Teil der Autoren führt die Bromakne auf eine rein chemische Ursache zurück, wonach das in den Talgdrüsen ausgeschiedene Brom der Faktor sein soll, welcher allein den entzündlichen krankhaften Prozeß erzeugt. Dieser Annahme stehen entgegen die Ergebnisse vieler Untersucher, welche gar kein oder nur sehr wenig Brom im Inhalt des Akneeiters gefunden haben. Auch wir haben das während der Bromzeit gewonnene Hautfett mit dem Jollesschen Reagens (Dimethylphenylendiaminchlorhydrat) auf das Vorhandensein von Brom geprüft, vermochten aber nur eine ganz schwach positive Reaktion nachzuweisen. In jedem Falle sind die ausgeschiedenen Brommengen zu verschwindend gering, um eine derartige Affektion wahrscheinlich zu machen, so daß wohl von der Annahme einer rein chemischen Entzündung Abstand zu nehmen ist. Anders dagegen verhält es sich mit der Anschauung der meisten anderen Dermatologen, wie Neisser, Jarisch, Ehrmann (in

Mraceks Handbuch) etc., welche den Schwerpunkt bei der Entstehung der Bromakne darauf legen, daß es die überall in den Follikeltrichtern sitzenden Bakterien sind, welche den entzündlichen Prozeß erzeugen, und daß diese Entzündung erst durch das in den Talgdrüsen ausgeschiedene Brom, sei es durch Reizung oder Schädigung des Gewebes, begünstigt wird. Aber hier wie dort wird immer mit der Sekretion von Brom in die Talgdrüsen gerechnet, was jedoch notgedrungen zu einem Widerspruche führen muß, da es nach den eben erwähnten Darlegungen ganz unwahrscheinlich ist, daß Brom in irgendwie nennenswerten Mengen in den Talgdrüsen zur Ausscheidung gelangt. Die so entstehende Lücke läßt sich durch Heranziehung des aus unseren Versuchen gewonnenen Resultates ungezwungen ausfüllen. Auch wir schuldigen die ubiquitären, in den Follikeln befindlichen Hautbakterien an, die Entzündung zu verursachen, emanzipieren uns aber von der Annahme der Sekretion von Brom in die Talgdrüsen und glauben vielmehr, daß es die durch das Brom bedingte Verringerung des Hauttalges ist, welche die Entzündung begünstigt.

Wie der Mechanismus dieser Wirkung zustande kommt, das zu erklären ist auf verschiedene Weise möglich. So sucht Rosenfeld diesen Zusammenhang dadurch verständlich zu machen, daß er annimmt, der im Follikeltrichter sich befindende Hauttalg brauche infolge der stockenden Hauttalgsekretion längere Zeit, um auf die Oberfläche der Haut zu gelangen, als unter normalen Verhältnissen, und dadurch sei den Hautbakterien bessere Gelegenheit gegeben, sich am oberen Ende des Drüsenausführungsganges einzunisten und eine Entzündung hervorzurufen.

Ein weiterer Erklärungsversuch wäre der, daß der Hauttalg, infolge der Körpertemperatur in etwas flüssigem Zustande, jedes einzelne Bakterium einhüllt und, da er einen für Bakterien sehr ungünstigen Nährboden abgibt (Linser) — wenn er nicht gar selbst bakterizid ist —, durch diese so gebildete entwicklungshemmende Isolierschicht den Erreger von dem ihm günstigen Nährsubstrat fernhält. Geschieht dies unter normalen Sekretionsverhältnissen in völlig ausreichendem Maße,



so wird eben bei verringerter Talgausscheidung eine genügende Schutzwirkung nicht mehr zustande kommen.

Schließlich wäre auch noch daran zu denken, daß möglicherweise dem Hauttalg direkt, der ja infolge seiner chemischen Konstitution dem Lanolin außerordentlich nahe steht, ebenfalls bakterizide Eigenschaften zukommen, wie sie Gottstein vom Lanolin wahrscheinlich gemacht hat, und daß es somit nach Einschränkung der Bildung bakterizider Substanz naturgemäß viel leichter zur Infektion des Follikels kommen kann.

Es will uns scheinen, daß die Furunkulose der Diabetiker mit diesen Verhältnissen manche Analogien aufweist, und die Vermutung, daß dem Hautfett in den Mengen, in denen es normalerweise produziert wird, als Schutzstoff gegen bakterielle Infektionen eine wesentliche Bedeutung beizumessen ist, gewinnt an Wahrscheinlichkeit. Fällt durch den Einfluß irgendwelcher Faktoren ein Teil dieser normalen Fettmenge fort, wie sich das für die Bromakne und beim Diabetiker hat nachweisen lassen, so kann es unter Mitwirkung ubiquitärer Bakterien in dem einen Falle zu Akne, in dem anderen zu Furunkulose kommen.

Hieran dürfte sich eine Gruppe von Dermatosen auf „arthritisch"-diathetischer Grundlage anschließen, bei denen auf der Basis einer latenten pathologischen Disposition und im Verein mit einer Gelegenheitsursache — wie Bloch es definiert — eine krankhafte Reaktion der Haut ausgelöst wird. Ich möchte dazu eine gewisse Form von Ekzemen bei Fettleibigen rechnen, bei denen die pathologische Disposition in der konstitutionellen Anomalie gegeben ist und bei welchen die Gelegenheitsursache die Staphylokokken bilden, welche ja nach den Untersuchungen von Bruck und Hidaka bei allen Ekzemen eine wesentliche Rolle zu spielen imstande sind. Diese trotz energischer Behandlung rezidivierenden Ekzeme sehen wir nach Entfettung, besonders durch kohlenhydratreiche, fettarme Kost rasch abheilen und längere Zeit rezidivfrei bleiben. Möglicherweise gehören auch in diese Gruppe die Ekzeme der pastösen, exsudativ-diathetischen Säuglinge hinein, deren fortschreitende Heilung durch Abmagerung bewirkende Maßnahmen man ebenfalls konform mit der Gewichtsverminderung des Säuglings beobachten kann.



Umgekehrt liefert zu dieser Frage die sehr interessante klinische Beobachtung von A. Czerny an älteren Kindern einen wichtigen Beitrag, welche durch die Exaktheit, mit welcher sie jedesmal eintrat, fast die beweisende Kraft eines Laboratoriumexperimentes besitzt. Czerny erhöhte auf den Rat eines Kollegen die auf der Tuberkulosestation seiner Klinik übliche Lebertrandosis und gab den Kindern so viel, als sie ohne nachweisbare Störungen vertrugen. Dies hatte zur Folge, daß ein Kind nach dem anderen Gesichts- und Kopfekzem bekam, eine Erscheinung, welche er auf seiner Tuberkulosestation niemals vorher beobachtet hatte. Nach Sistierung der Lebertranverabreichung verschwanden die Ekzeme wieder.

Czerny spricht sich in folgender Weise aus — und ich zitiere seine Sätze wörtlich als beste Illustration für unsere Anschauungen:

„Daß das Milchfett, wenn es im Übermaß gegeben wird, einen ungünstigen Einfluß auf die Symptome der exsudativen Diathese bei Säuglingen ausübt, ist genügend bekannt. Unsere angeführte Erfahrung beweist aber, daß man auch bei älteren Kindern durch extreme Fetternährung Symptome dieser Diathese provozieren kann."

Ob aber die Beziehungen zwischen Hauttalgsekretion und Bakterieninvasion, wie sie sich bei der Bromakne vorgefunden haben, nun auch auf die Akne vulgaris zu übertragen und damit zu einer Erklärung derselben heranzuziehen sind, erscheint mir noch immer fraglich. Denn abgesehen davon, daß diese beiden Affektionen der Talgdrüsen klinisch als ganz verschiedene Erkrankungen anzusprechen sind, könnte hier sogleich der Einwand erhoben werden, daß meistens schon der bloße Aspekt der Aknekranken lehre, daß sie nicht an einem zu wenig, sondern an einem zu viel an Hauttalg litten. Denn oft erscheint das Gesicht dieser Leute geradezu wie in Fett getaucht, und man hat daher diesen Zustand mit Seborrhoea oleosa gekennzeichnet, um hierdurch die Überproduktion an Hautfett auszudrücken. Einen strikten wissenschaftlichen Beweis für diese Annahme zu

liefern, dürfte schon deshalb nicht leicht sein, weil wir bis heute noch über kein Mittel verfügen, durch welches wir imstande sind, wie bei den Schweißdrüsen, direkt mit Energie auch auf die Talgdrüsen einzuwirken, sei es im Sinne einer Anregung oder Ausschaltung ihrer Tätigkeit. Aber vielleicht handelt es sich bei der Seborrhoea oleosa gar nicht um eine echte Vermehrung der Hauttalgsekretion, sondern vielmehr um eine Verdünnung normaler oder sogar unternormaler Hautfettmengen durch Wasseraufnahme aus dem fettarmen oder fettlosen Schweiß. Daß diese Möglichkeit besteht, geht aus den Berichten Linsers hervor, welcher vor allem die große Wasseraufnahmefähigkeit der (Hautfett-) Extrakte betont, die ähnlich wie das Lanolin imstande seien, etwa die gleiche Gewichtsmenge aufzunehmen.

Dem gegenüber gibt uns eine andere Untersuchung Linsers, welcher bei Seborrhoea oleosa die tägliche Fettabscheidung der Gesichtshaut gemessen hat, einen einigermaßen befriedigenden Anhaltspunkt. Er ließ das Gesicht täglich morgens mit einem in Petroläther getauchten Wattebausch abreiben, das Material 4 Wochen sammeln und dann extrahieren. Da der Ätherextrakt zirka 2 *g* wog, würde in diesem Falle die tägliche Ausscheidungsmenge 0·07 *g* betragen. Es erhebt sich nun die Frage: Überschreitet diese von Linser gefundene Zahl das normale Maß der vom Gesicht täglich ausgeschiedenen Hautfettmenge? Zur Beantwortung dieser Frage war also nötig, vorher die physiologische Hauttalgzahl zu kennen, wobei gleichzeitig von Interesse war, festzustellen, ob das Gesicht, welches ja außerordentlich reich an wohlausgebildeten Talgdrüsen ist, im Verhältnis zum übrigen Körper schon normalerweise mehr Fett sezerniert, eine Behauptung, welche z. B. Arnozan seinerzeit aufgestellt hat.

Zu diesem Zwecke ließ ich mir täglich zweimal das Gesicht mit Wattebäuschen, welche in Äther getaucht waren, abreiben. Die Bäusche wurden gesammelt, getrocknet und in der üblichen Weise extrahiert. Die Zahl, welche ich mit dieser Methode innerhalb von 7 Tagen[1]) erhielt, betrug 0·32 *g* =

[1]) Selbstverständlich wurde auf jede sonstige Reinigung des Gesichtes, auch auf Rasieren verzichtet.

0·046 *g* pro die. Auf Grund dieser Werte läßt sich ein annäherndes Urteil über die Talgsekretion der Gesichtshaut im Verhältnis zu der des Gesamtkörpers gewinnen. Nach Meeh und Weidenfeld verhält sich die Oberfläche des Kopfes zu der des übrigen Körpers wie 1:21, demnach die Oberfläche des Gesichtes, für welche man wohl die Hälfte der Kopfoberfläche in Anspruch nehmen darf, wie 1:42. Setzt man nun den oben gefundenen Wert in diese Gleichung ein, so erhält man die Zahl 1·96 pro die, eine Zahl, welche wir schon früher als normalen Verhältnissen entsprechend kennen gelernt haben. Hiernach hat es den Anschein, wie wenn die Gesichtshaut nicht mehr, sondern nur ebenso viel Hauttalg produzierte als die des übrigen Körpers.

Setzen wir hingegen die von Linser gefundene Zahl von 0·07 *g* in unsere Gleichung ein, so sehen wir, daß der sich daraus ergebende Wert von 2·9 *g* pro die das physiologische Maß überschreitet. Wir würden also auf Grund der mit unserer Methode gewonnenen Zahlen, die ein annäherndes Urteil zulassen, annehmen dürfen, daß sich bei der mit Seborrhoea oleosa kombinierten Form der Akne vulgaris der klinische Befund mit dem chemischen deckt, mit anderen Worten, daß die Seborrhoea oleosa möglicherweise mit einer Vermehrung der Hauttalgsekretion einhergeht.

Nichtsdestoweniger fügt sich diese Erscheinung zwanglos in den Rahmen unserer Vorstellungen von den Beziehungen zwischen Hauttalgsekretion und Bakterieninvasion. Man könnte sich ganz gut denken, daß bei der Akne vulgaris auch die normalerweise sezernierte Hautfettmenge der Epidermis eben keinen ausreichenden Schutz mehr bietet, so daß sich der Organismus durch eine Überproduktion an Hautfett helfen muß. Wir würden demnach hierbei eine Art natürlicher Abwehrvorrichtung vor uns haben, in dem Sinne, daß der reichlich fließende Hauttalg teils mechanisch die Bakterien entfernen, teils den Nährboden in einer für die Krankheitserreger ungünstigen Weise beeinflussen soll, indem er die Haut in dünner Schichte isolierend überzieht. Daß dieser Heilversuch nur schwer zum



Ziele führen kann, daß er vielmehr nur rein prophylaktische Bedeutung besitzen dürfte, liegt auf der Hand. Man wird einer vermehrten Hauttalgsekretion natürlich ebenso wenig eine akut einsetzende, antibakterielle, entzündungsverhindernde Wirkung beimessen können, wie man erwarten wird, daß beispielsweise ein Furunkel oder Karbunkel eines Diabetikers durch diätetische Maßnahmen allein zur Abheilung gelangt. Daß aber der Hauttalgsekretion eine langsam wirkende antiparasitäre Kraft zuzusprechen ist, lehren mancherlei klinische Beobachtungen. So sehen wir jene bekannte Form der Furunkulosis, welche ebenso wie die Akne in der Pubertätszeit, einer Zeit mit geringer Hauttalgsekretion, auftritt, in späteren Jahren ausheilen, wenn die Fettproduktion ihr normales Maß erreicht hat. Des weiteren möchte ich hier die Beobachtung Blochs im Sinne unserer Thesen anführen, daß „gewisse Dermatomykosen (Favus, Mikrosporie, Trichophytie), die fast nur bei Kindern auftreten, und während sie sonst therapeutisch kaum zu beeinflussen sind, mit Beginn der Pubertät spontan auszuheilen pflegen".

Es ist mir sehr wahrscheinlich, daß auch in diesen Fällen die Vermehrung des Hauttalges in der Pubertät bei dieser späten spontanen Ausheilung eine entscheidende Rolle spielt. Alle diese Erörterungen würden mit der Annahme stimmen, daß der Hauttalg in vermehrter Menge, wie wir ihn bei der Seborrhoea oleosa vorfinden, nicht, wie man bisher annahm, die Ursache der begleitenden Akne darstellt, sondern daß wir im Gegenteil in ihm aller Wahrscheinlichkeit nach eine zwar schwache, aber immerhin deutlich erkennbare Abwehrmaßregel des Organismus zu sehen haben.

Literatur.

1. Birk. Monatsschr. für Kinderheilkunde. 1909. Bd. VIII.
2. Bloch. Ref. für den 28. Kongr. für inn. Med. Wiesbaden 1911.
3. Bruck. Arch. f. D. u. Syph. 1909 u. Berl. klin. Woch. 1910.
4. Bruck und Hidaka. Arch. für Derm. u. Syph. 1910. Bd. C.
5. Czerny. Therapie der Gegenwart. Februar 1912.
6. Krukenberg. Chemische Untersuchungen zur wissenschaftlichen Medizin. 1886.
7. Leubuscher. Verhandl. d. Kongr. für innere Medizin. 1899.
8. Linser. Über den Hauttalg beim Gesunden und bei einigen Hauterkrankungen. Habilitationsschrift, Tübingen 1904.
9. Rosenfeld. Zentralbl. für innere Medizin. 1906.
10. Wechselmann und Loewy. Berl. klin. Woch. 1911. Nr. 30.

Aus der Königlichen Universitäts-Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten zu Berlin.
(Direktor: Geh. Medizinalrat Professor Dr. E. Lesser.)

Klinische und histologische Beobachtungen bei Hautmetastasen im Anschluß an Karzinom innerer Organe.

Von

Dr. med. **Marie Kaufmann-Wolf.**

(Hiezu Taf. XIX.)

Karzinomatöse Hautmetastasen scheinen, selbst wenn man den Begriff Metastase auch sehr weit faßt, keine alltäglichen Vorkommnisse zu sein. Das wird, wie viele Autoren, die hierher gehörige Fälle publiziert haben, hervorheben, bestätigt durch die Lehrbücher, die Statistik und die Kasuistik.

Ziegler erwähnt in seinem bekannten Lehrbuch der pathologischen Anatomie (1892, pag. 466) die sekundären Hautgeschwülste nur ganz flüchtig, als nicht eben häufig vorkommend, während erstaunlicherweise in dem alten Lehrbuche von Rokitansky (II. Bd., 1856, pag. 75) nicht nur die knotenförmigen Metastasen, sondern auch die flächenhaften karzinomatösen Hautinfiltrationen genauer geschildert sind. Rokitansky nennt diese letzte Metastasenart nach Alibert[1]) Carcine eburnée (elfenbeinartiger Hautkrebs) und gibt an, die Kutis sei starr, unbeweglich, sehr resistent, dabei weiß, glatt, etwas durchscheinend. Allerdings muß darauf hingewiesen werden, daß die Lektüre der Alibertschen Vorlesungen Zweifel erregt, ob heute seine Fälle alle den Karzinomen zugezählt werden würden.

[1]) Alibert: Monographie der Dermatosen, Leipzig 1837.



Die Statistik vermöchte wohl am besten und raschesten ein anschauliches und exaktes Bild von der absoluten und relativen Beteiligung der Haut bei der Metastasierung der Karzinome zu geben, aber es existieren scheinbar keine für diesen Zweck ganz brauchbaren Arbeiten. Das Hauptinteresse der Autoren war immer auf irgendwelche anderen Fragen konzentriert, und die Hautmetastasen fanden als nebensächliche Erscheinung eine nur flüchtige und vielleicht nicht regelmäßige Erwähnung. Eine statistische Bearbeitung größeren Stils von dermatologischer Seite aus wäre daher recht wünschenswert. Es sollen nun hier, was nach dem eben Gesagten leicht verständlich ist, nur wenige statistische Mitteilungen mehr der Vollständigkeit halber als in dem Gedanken, durchaus einwandfreies Material zu bringen, Platz finden. Häufig zitiert findet man die Statistik von Riechelmann.[1]) Er beschreibt unter 7790 Sektionen 711 Karzinomfälle, erwähnt aber nirgends das Vorkommen von Hautmetastasen. Buday[2]) (53) bringt unter 5530 Sektionen 366 Karzinomfälle und 3 Hautmetastasen.

Unbedingt zurückgewiesen werden muß für die Beurteilung unserer Frage die oft erwähnte Statistik von Krasting (47). Krasting hat unter 12.780 Sektionen 1078 Karzinomfälle; er bespricht aber nur von einem geringen Teil die Metastasierung, z. B. wird auf 309 Magenkarzinome nicht weiter eingegangen, weil bei ihnen keine Matastasen des Zentralnervensystems beobachtet wurden, denen, wie auch im Titel zum Ausdruck gebracht wird, hauptsächlich das Interesse des Autors zugewandt ist. Brauchbar ist vielleicht aus der Statistik Krastings die Mitteilung, daß unter 39 Karzinomfällen, die Metastasen ins Schädelinnere machten, 7 Hautmetastasen sich befanden, wovon freilich 4 im Anschluß an Mammakarzinome entstanden waren, die am meisten zu Hautmetastasen neigen und eine Metastase der Gesichtshaut ev. nur als Propagation des Primärtumors (Kiefergelenk) aufzufassen ist.

Die Kasuistik findet sich zum guten Teil in den drei größeren Abhandlungen über Hautmetastasen [Daus (49),

[1]) Riechelmann: Eine Krebsstatistik vom pathol. anat. Standpunkt. Berl. klinische Wochenschr. 1902, pag. 728, 758.

[2]) Bei allen Arbeiten, die in der Tabelle angegeben sind, wird durch die betreffende Nummer auf die Tabelle verwiesen.

Reitmann (56), Offergeld[1])], die alle in jüngster Zeit erschienen sind, zusammengetragen. Ingesamt konnten von mir 65 Fälle notiert werden, von denen 27 nicht in den genannten Arbeiten zu finden sind. Selbstverständlich wird nicht der Anspruch erhoben, eine auch nur einigermaßen vollständige Kasuistik geliefert zu haben. Es liegt in der Natur der Sache, daß da und dort Hautmetastasen beiläufig angeführt sind, und er wäre mehr Spielerei als ernste Arbeit, diese Fälle alle — von der Unmöglichkeit ganz abgesehen — ausgraben zu wollen.

Wertvoller erscheint es zu sein, und darin soll der Zweck der Arbeit liegen, die vorliegenden Fälle genauer zu studieren, um ev. durch den Vergleich der Einzelbeobachtungen bestimmte klinische oder histologische Gesetzmäßigkeiten feststellen bzw. merkwürdige Abweichungen von der Norm hervorheben zu können.

Es soll besonders darauf geachtet werden, welche klinischen Bilder die Hautmetastasen zu bieten pflegen, ob ihr Auftreten häufig für die ganze klinische Beurteilung des Falles maßgebend und prognostisch verwertbar ist. Ferner soll auch auf die Bedeutung der mikroskopischen Untersuchung besonderer Wert gelegt werden.

Doch ehe zur Mitteilung und Besprechung der Kasuistik geschritten wird, sei eine eigene Beobachtung möglichst kurz angeführt, die ich im anatomischen Institut in Heidelberg gelegentlich einer Sektion machen konnte. Die anamnestischen und klinischen Angaben über diesen Fall verdanke ich der Direktion der Großherzoglichen Heil- und Pflegeanstalt in Pforzheim.

Eigene Beobachtung.

Anamnestische und klinische Angaben.

Es handelt sich um eine 54jährige ledige Patientin, bei der 1894, 2 Tage nach der Geburt eines Kindes, Zeichen geistiger Störung auftraten. 1895 kam die Pat. in die Pforzheimer Heil- und Pflegeanstalt. Sie war dort zunächst körperlich nicht leidend, geistig trat aber eine immer größere Verblödung ein.

[1]) Offergeld, H. Hautmetastasen beim Uteruskarzinom. Monatsschr. für Geburtshilfe u. Gynäkologie, Bd. XXIX, 1909, p. 870—890.



Im Spätjahr 1911 bemerkte man knotige Hautinfiltrationen über dem rechten Schlüsselbein, die sich nach dem Hals hinauf erstreckten und als Hautkarzinome gedeutet wurden. Eine genauere Untersuchung konnte bei der sich heftig widersetzenden Patientin nicht vorgenommen werden. Allmählich stellte sich Ödem des Gesichts, namentlich der Augenlider, bald auch der Beine ein, die Schwäche und Hinfälligkeit der Patientin wuchs stetig. Der Urin enthielt etwas Albumen, Fieber bestand nicht. Unter den Erscheinungen der Herzschwäche, Atemnot und Zyanose trat der Tod ein (6. März 1912).

Pathologisch anatomische Angaben.

Aus dem Sektionsbericht sollen nur die Stellen zitiert werden, die sich auf die bereits erwähnte pathologisch veränderte Hautpartie und die Leber, die mit Tumoren durchsetzt war, beziehen, denn alle anderen Organe waren frei von karzinomatösen Veränderungen und boten nichts, was hier interessiert. Die Leber war etwa von normaler Größe, ihr Aussehen war aber recht merkwürdig und buntscheckig. Sie war von unzähligen kleinsten bis haselnußgroßen Tumoren durchsetzt, die meist rundlich und von gelblich-grünlicher Farbe waren. Die Tumoren überragten das Niveau des Organs nicht, zeigten vielmehr ab und zu in ihrem Zentrum eine kleine Delle. Die Gallenblase war vollkommen frei.

Die Haut der rechten Halsseite und der oberen Thoraxpartie war runzelig, derb, leicht höckerig, der tastende Finger vermochte sehr viele etwa linsengroße Knötchen in der Kutis wahrzunehmen. Die Epidermis zeigte keine Spur von Ulzeration und keine Veränderung der normalen Farbe.[1])

Mikroskopischer Befund.

[Die Stücke wurden in Formalin fixert und in steigendem Alkohol gehärtet, in Paraffin eingebettet und nach den gebräuchlichen Methoden zur Darstellung der Kerne, des Bindegewebes und der elastischen Fasern (Weigert) gefärbt.]

Die Leber ist hochgradig verändert, nur ab und zu finden sich Teile, die Reste der normalen Leberinseln darstellen und typische Leberzellen in radiärer Anordnung erkennen lassen. Verfolgt man diese radiären Züge vom Zentrum nach der Peripherie der Leberinseln, so kommt man entweder in Partien starker fettiger Degeneration, die gleichsam zwischen Leberzellen und Tumormassen eingeschaltet sind, oder man gelangt

[1]) Da mir keine Abbildung dieses Befundes zur Verfügung steht, verweise ich auf die Abhandlung von Dans (49), die die Photographie eines ganz entsprechenden Befundes enthält.



ohne diese Zwischenzone direkt in die Tumormassen, wobei ab und zu der Eindruck erweckt wird, als sei eine direkte Umwandlung der Leberzellen in Tumorzellen wahrzunehmen, jedenfalls ist häufig eine Unterscheidung zwischen beiden Zellarten nicht zu treffen (Carcinoma hepato cellulare?). Das Bindegewebe ist vermehrt, teils durchziehen mehr geschlossene Bindegewebsbündel, in denen sich auch kleine Infiltrationen (Lymphozyten) befinden, das Gesichtsfeld, teils sind die Bündel, durch Tumormassen aufgesplittert, in ein feineres großmaschiges Netzwerk verteilt. Die Neubildung erscheint in zwei verschiedenen Typen. Oft sieht man sie als kleine, durch Bindegewebe abgekapselte, rundliche Herde, häufiger aber, zum mindesten auf größeren Strecken, erscheint sie in diffuser Ausbreitung. Die Zellen der abgekapselten Herde sind groß, polygonal, plasmareich und haben einen bläschenförmigen Kern. Zwischen den einzelnen Zellen ist kein Bindegewebe wahrzunehmen.

Die Zellen der Partien mit diffuser Ausbreitung sind ähnlich, nur weniger gleichförmig, kleinere und größere geschwänzte und ungeschwänzte Zellen liegen lockerer zusammen. Feine Bindegewebszüge bilden ein großmaschiges Netz um diese unregelmäßigen Zellhaufen.

Im Durchschnitt sind die Tumorzellen beträchtlich größer als die Leberzellen, ihr Protoplasma erscheint lichter, weniger mit Einlagerungen beladen.

Es ist nicht ausgeschlossen, daß zwei verschiedene Tumorarten vorliegen.

Die Hautschnitte zeigen, daß sowohl das subkutane Gewebe als auch die Kutis Sitz der Affektion sind, während die Epidermis allenthalben intakt bleibt.

Im subkutanen Fett- und Bindegewebe finden sich Tumorpartien, die lebhaft an das Bild erinnern, wie es in der Leber in den Partien mit diffuser Ausbreitung gefunden und geschildert wurde.

Anders sind die Verhältnise in der Kutis. In den Schnitten, die relativ wenig erkrankten Hautstellen entstammen, sieht man die typischen Lymphbahninfarkte, d. h. bei relativ sehr wenig veränderter Haut ab und zu kleine Nester oder Züge



von Krebszellen, die in Lymphgefäßen mit deutlich erhaltenem Endothel oder in Lymphspalten liegen.

In stärker befallenen Partien sind in den unteren Schichten der Kutis diese Verhältnise verwischt, die Tumormassen haben die normale Struktur der Kutis mehr zerstört und breiten sich unregelmäßig aus, aber auch hier findet sich in der subpapillären Schicht das Bild des Lymphbahninfarktes.

Die einzelnen Zellen erinnern mehr an die Lebertumorzellen der diffus ausgebildeten Massen als an die der abgekapselten Herde. Die Abbildung auf Taf. XIX, die ich Herrn Präparator Vierling aus Heidelberg verdanke, zeigt (bei starker Vergrößerung) einen Querschnitt durch ein mit Krebszellen angefülltes Lymphgefäß, dessen Endothelien sehr deutlich sichtbar sind. Dank der vorzüglichen Wiedergabe ist auch Form und Art der einzelnen Zellen genau ersichtlich.

Die elastischen Fasern der tumorfreien Teile sind gut entwickelt, in den tumorhaltigen Partien teilweise zerstört.

Epikrise. Die mikroskopische Untersuchung bestätigt die in der Klinik und am Sektionstisch gestellte Diagnose: Karzinom vollkommen.

Daß die Veränderungen in der Haut als typische metastatische Lymphbahninfarkte im Sinne Unnas aufzufassen sind. bedarf keiner weiteren Erörterung.

Schwieriger gestaltet sich die Frage: Ist die Leber der primäre Sitz des Karzinoms gewesen?

Dafür spricht die Tatsache, daß nirgends sonst karzinomatöse Veränderungen wahrgenommen wurden, wobei natürlich zugestanden werden muß, daß selbst bei der sorgfältigsten Sektion ein versteckt sitzender kleiner Herd verborgen bleiben kann.

Der mikroskopische Befund widerspricht der Annahme nicht, denn nach Eggel[1]), der 163 Fälle von primärem Leberkarzinom zusammengestellt und kritisch besprochen hat, ist die knotige Form, bei der die Neubildung in Gestalt von einem oder mehr oder weniger zahlreichen größeren oder kleineren Knoten, die meist deutlich von dem Lebergewebe abgesetzt sind, die häufigste Form (64·6% seiner Fälle). Ferner berichtet

[1]) Eggel, Zieglers Beiträge Bd. XXX.



Eggel von 7 Fällen, bei denen trotz ziemlich bedeutender Ausdehnung der krebsigen Wucherung die Leber ungefähr ihr normales Volumen beibehielt, eine auffällige Erscheinung, die auch in unserem Fall beobachtet wurde. Kombinationen von Karzinom mit fettiger Degeneration und Zirrhose sind auch sonst häufig beobachtet. Bezüglich der Metastasierung, berichtet Eggel, sei früher vielfach die Ansicht vertreten gewesen, daß eine solche nur ausnahmsweise bei primärem Leberkarzinom stattfände. Er selbst findet sie zwar ungefähr in der Hälfte seiner Fälle. Auch in unserem Falle erregte sofort das isolierte Auftreten einer einzigen Hautmetastase beim Fehlen von Metastasen in anderen Organen bei der Ausdehnung des Karzinoms in der Leber selbst Erstaunen und Interesse.

In der Literatur fanden sich Hautmetastasen nach primärem Leberkarzinom in zwei Fällen bzw. in einem Fall.

Stahr (21) sah eine kleine, unter dem Nagel an der Spitze des Ringfingers befindliche Hautmetastase, die bei der Sektion als markige graugelbliche Masse hervorquoll. Speziell diese Metastase wurde aber leider nicht histologisch untersucht.

Im Falle Friedreich (3) (die Arbeit ist schon 1866 erschienen) stützt sich die Diagnose „primäres Leberkarzinom“ hauptsächlich auf die Größe des Tumors und die gerade in der Leber am stärksten hervortretende sekundäre Degeneration. Zweifellos liegt hier hinsichtlich des Ausgangspunktes des Tumors eine Fehldiagnose vor, eine Ansicht, die auch Eggel vertritt.

Somit verzeichnet nur Stahr (21) nach primärem Leberkarzinom eine Hautmetastase, die noch dazu durch ihren eigenartigen Sitz und das Fehlen einer mikroskopischen Untersuchung Zweifel an der Richtigkeit der Diagnose „Hautmetastase“ aufkommen läßt.

Nebenher bemerkt soll werden, um die Häufigkeit bzw. Seltenheit der primären Leberkarzinome zu illustrieren, daß von Hansemann[1]) in Sektionsprotokollen aus den Jahren 1870—1889 258mal Leberkrebse fand, darunter aber nur 6

[1]) v. Hansemann. Über den primären Krebs der Leber. Berl. kl. Wochenschr. 1890 Nr. 16, p. 353.

primäre, von denen zwei seiner Meinung nach noch nicht einmal ganz sicher sind.

Kasuistik. Wollte man ohne jegliche Einschränkung Fälle von sekundärem Hautkarzinom zusammenstellen, so würde sich vermutlich eine sehr große Anzahl von derartigen Beobachtungen ergeben. Das muß unbedingt betont werden, um die klinische Bedeutung der Hautmetastasen in das rechte Licht zu setzen. Hier soll nur ein bestimmter Teil der Fälle herausgegriffen werden und zwar wird Wert darauf gelegt, möglichst einwandfreie Fälle hämatogener oder lymphogener Metastasierung zu haben. Impfkarzinome, wenn es überhaupt solche gibt, Abklatschkarzinome und Karzinommetastasen, die per continuitatem durch Weiterkriechen des Primärtumors entstanden sind, sollten nach Möglichkeit ausgeschlossen werden. Ferner soll das große Gebiet der Pagetschen Krankheit und selbst die Metastasen, die im Anschluß an primäre Mammakarzinome entstanden sind, unberücksichtigt bleiben. Desgleichen Fälle mit ausschließlicher Metastasierung in die Mamma bzw. die Haut derselben beim Fehlen anderer Hautmetastasen. Ebenso fallen Fälle von sekundärem Nabelkarzinom und Fälle, bei denen dem Auftreten der Hautmetastasen des Abdomens eine Laparotomie vorangegangen war, weg. Obwohl am Nabel und in der Haut der Mamma selbstverständlich auch hämatogene bzw. lymphogene Metastasen auftreten können, so ist doch hier die Unterscheidung zu schwierig und die Gefahr zu groß, daß ein direktes Übergreifen eines darunterliegenden Karzinoms bezw. beim Nabel eine Propagation an einem der vom fötalen Kreislauf sich ableitenden mehr oder minder obliterierten Gebilde des Nabelstrangs sich vollzogen hat. Außerdem wurde auf eine Reihe von Publikationen verzichtet, die höchstwahrscheinlich hierher gehören, von ihren Verfassern aber anders klassifiziert wurden, so z. B. Riehls[1]) Lymphendothelioma cutis multiplex, Josephs[2]) sarkoide Geschwülste, welche

[1]) Wiener klin. Wochenschrift, 1896, pag. 1057—1060.
[2]) Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. XLVI, 1898. pag. 177—195.

auch Fendt,[1]) wie es scheint, mit durchaus genügender Begründung als eine metastatische Carcinomatosis cutis anspricht und ein Fall von Chaillous[2]) Epitheliomas des capsules surrenales avec moyaux secondaires de la peau, der als ein Fall von Hypernephrom aufzufassen zu sein scheint, schließlich ein Fall von Groß[3,4]) der zuerst als Lymphosarkomatosis demostriert und nach der Sektion als Endotheliom gedeutet wurde. Daß die Literatur vor 1850 keine Beachtung fand, ist willkürlich, es mußte aber eine Grenze gesetzt werden, weil die alten Publikationen zu unsicher sind.

Betont sei ferner, daß nur solche Arbeiten Aufnahme fanden, die im Original oder mindestens im Referat zugängig waren, also keine Zitate, weil sonst mangels jeglicher Kontrolle zu leicht Fehler kolportiert werden können. So mußte unter anderem auf einen Fall von C. Wedl verzichtet werden, der histologisch untersuchte kutane Metastasen nach Uteruskarzinom beschrieben haben soll, ferner auf einen Fall von Quénin,[5]) bei dem die Metastasen im Anschluß an einen Rektumkarzinom aufgetreten sein sollen und auf einen Fall von Lorrain[6]) mit primärem Uteruskarzinom.

In der Anlage der Tabelle findet eine Anlehnung an die Arbeit von Daus (49) statt, die Gruppierung der Fälle geschieht aber nach anderen Gesichtspunkten.

---

[1]) Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. LIII. 1900. pag. 213—242.
[2]) Bull. d. l. Soc. anatomique de Paris. 1897. pag. 931—934.
[3]) Wiener klin. Wochenschrift. 1909. 22. Jahrg. pag. 215—216.
[4]) Arch. f. Dermatol. u. Syph. Bd. CXII. 1912. pag. 2.
[5]) Quénin, M. Chirurgie du rectum.
[6]) Lorrain in Thèse Catteau. 1876.

Nr.	Autor	Jahr	Ort der Publikation	Titel der Publikation	Sitz des primären Tumors	Alter in Jahren	Geschlecht
1	Vidal	1853	Bull. d. l. Soc. anatomique de Paris, p. 91—92, XXVIII. Bd.	Demonstration	Magen	50	männlich
2	Virchow, R.	1858	Verhandl. der Gesellsch. für Geburtshilfe in Berlin, X. Heft, p. 140—141	Demonstration	Uterus	ältere Frau	weiblich
3	Friedreich, N.	1866	Virchows Archiv, Bd. XXXVI, p. 465—482	Beiträge zur Pathologie des Krebses	Hepar (?)	37	„
4	Blau, L.	1870	Inaugural-Dissertation Berlin	Einiges Pathologisch-anatomisches über den Gebärmutterkrebs	Uterus	unbek.	„
5	„	„	„	„	„	„	„
6	Hanot, V.	1873	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 453—458, XLVIII. Bd.	Cancer colloide généralisé	Zwischen Uterus und Blase	22	„
7	Lionville, M.	1874	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 42—43, XLIX. Bd.	Cancer de l'estomac généralisé aux séreuses et à la peau	Magen	58	männlich

8	Mannoury, G.	1875	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 734—738, L. Bd.	Cancer de l'estomac. Généralisation dans les lymphatiques de la peau usw.	Magen	41	weiblich
9	Dusaussay	1876	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 388—391, LI. Bd.	Cancer de l'estomac	„	43	männlich
10	Merklen, M.	„	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 457—459, LI. Bd.	Cancer de l'estomac généralisé usw.	„	68	weiblich
11	Röseler, A.	1879	Virchows Archiv, Bd. LXXVII, p. 372—375	Ein Fall von multiplem Hautkarzinom	„	48	„
12	Dybowski	1880	Inaug.-Diss. Berlin	Zur Statistik des Gebärmutterkrebses	Uterus	unbek.	„
13	Brieger, L.	1883	Charité Annalen, Bd. VIII, p. 109—123, F. 1	Beitrag zur klin. Geschichte der karz. Peritonitis	Magen	44	„
14	Regnault, O.	1887	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 728—729, Bd. LXII	Coexistance de cancer généralisé et de kyste hydatique du foie	„	67	„
15	Handford, H.	1888	Pathol. Transact., Bd. XXXIX, p. 48—53, F. 2	Two cases of mediastinal cancer (case 2)	R. Lungenwurzel	40	männlich
16	Japha	1892	Inaug.-Diss. Berlin, p. 23. IV. Fall	Über primären Lungenkrebs	Lunge	58	„
17	Müller, Max	„	Inaug.-Diss. Bern	Beiträge zur Kenntnis der Metastasenbildung maligner Tumoren	Dünndarm	—	—

Nr.	Autor	Jahr	Ort der Publikation	Titel der Publikation	Sitz des primären Tumors	Alter in Jahren	Geschlecht
18	Babes, V. et Stoicesco, G.	1895	La progres médical, Nr. 8, p. 113—115	Sur le diagnostic du cancer usw.	Magen	45	männlich
19	„	„	„	„	Uterus	42	weiblich
20	Lustgarten	1896	Monatshefte f. praktische Dermatologie, 1897, I, p. 216, Referat	Ein Fall von lentikulärem Karzinom der Haut. Demonstration.	Viszeraler Primärherd	50	männlich
21	Stahr, F.	„	Inaug.-Diss. München	Fall von primärem Leberkarzinom mit multiplen Metastasen	Leber	35	weiblich
22	Levi, Ch.	1897	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 701—702	Gros nodule epithéliomateux de la peau usw.	Oesophagus	48	männlich
23	v. Recklinghausen	„	Wiener klin. Wochenschr. Nr. 14, p. 350, Sitzungsber.	Über primären Lymphdrüsenkrebs	Lymphdrüsen	—	—
24	Elschnig	1898	Wiener kl. Wochenschr., XI. Jahrg., Nr. 5, p. 102	Augenmuskellähmung durch Geschwulstmetast.	Uterus	73	weiblich
25	Heimann	1898—1899	Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. LVII, p. 911 und Bd. LVIII, p. 31—41	Die Verbreitung der Krebserkrankung usw.	Lunge	unbek.	unbekannt
26	„	„	„	„	„	„	„

27	Goebell, R.	1899	Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, Bd. LII, p. 347—351	Ein Bauchwandkarzinom der Regio epigastrica	Magen oder Ileum	60	männlich
28	Heuß	„	Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte, p. 18	Demonstration	unbekannt	31	weiblich
29	Joseph, Max	„	Atlas der Histopathol. der Haut. Verlag von Ernst Hesse, Berlin	Karzinommetastase der Haut (Fig. 28)	Uterus	unbek.	„
30	Lereboullet	„	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 542—546	Cancer du rectum usw.	Rektum	71	männlich
31	Pigger, Hugo	„	Inaugural-Dissertation Goettingen	Beiträge zur Lehre des Speiseröhrenkrebses	Oesophagus	unbek.	unbekannt
32	„	„	„	„	„	„	„
33	Simon, M. L. G.	1900	Bull. de la Soc. anat. de Paris, p. 211—212	Cancer du rectum généralisé à la peau	Rektum	„	weiblich
34	Sänger, A.	1901	Neurol. Zentralblatt, p.1086—1091, Ärztl. Verein in Hamburg, 12. Juni	Über Hirnsymptome bei Karzinomatose	Mediast. ant.	35	männlich
35	Dahms	1902	Inaug.-Diss. Würzburg	Ein Karzinom des Pankreas mit ungewöhnlicher Generalisation	Pankreas	69	weiblich
36	Kroemer	„	Arch. f. Gyn., Bd. LXV, p. 665	Klin. u. anat. Unters. über Uteruskarzinome	Uterus	55	„



Nr.	Autor	Jahr	Ort der Publikation	Titel der Publikation	Sitz des primären Tumors	Alter in Jahren	Geschlecht
37	Ziegler	1902	Verh. d. deutschen path. Ges., V. Tag, p. 168—169	Diskussionsbemerkung	Magen	unbek.	unbekannt
38	Boinet et Olmer	1903	Revue de médecine, Bd. XXIII, p. 717—728, Observ. I	Pleurésie cancéreuse secondaire à prédominance fibreux	„	53	männlich
39	Gallavardin et Varay	„	Revue de médecine, Bd. XXIII, p. 440—449	Étude sur le cancer secondaire du cerveau etc.	Creux sus-claviculaire	50	weiblich
40	Kayser	„	Archiv f. Gynäkologie, LXVIII. Bd., p. 576—611	Über einen bemerkenswerten Fall von Dickdarmkarzinom usw.	Flexura sigmoidea	57	„
41	Beitzke	1904	Deutsche med. Wochenschrift, p. 897	Fall von multiplem Karzinom, Demonstration	Magen	unbek.	unbekannt
42	Milner, R.	„	Arch. f. klin. Chirurgie, Bd. LXXIV, p. 1026	Gibt es Impfkarzinome?	Magen (?)	60	männlich
43	Petersen, W.	„	Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. LXX, p. 313—319	Zur Frage des Impfkarzinoms	Magen	38	„
44	Schlagenhaufer, F.	„	Zentralbl. f. Pathologie, XV. Bd., p. 611—616	Über ein namentlich in der Haut sich ausbreitendes mukozelluläres Neugebilde à la Kruckenbergscher Tumoren	unbekannt	20	weiblich



45	Schmidt, A.	1904	Arch. f. Dermat. u. Syph. Bd. LXX, p. 321—329	Herpetische Eruptionen als Vorstadium eines Hautkarzinoms neben Herpes zoster	Mediastinum ant.	62	„
46	Lippmann, H.	1905	Zeitschr.f.Krebsforschung, III. Bd., p. 289—292	Über einen Fall von akuter hämatogener Karzinose	Magen	67	männlich
47	Krasting, K.	1906	Zeitschr.f.Krebsforschung, IV. Bd., p. 336	Beitrag zur Statistik und Kasuistik metastatischer Tumoren, besonders der Karzinommetastasen im Zentralnervensystem	Pharynx	62	„
48	„	„	„	„	„	72	„
49	Dans, S.	1907	Virchows Archiv, Bd. CXC, p. 196—217	Über sekundäre Hautkrebse	Magen	77	weiblich
50	„	„	„	Nachtrag	„	48	„
51	Redlich, W.	„	Zeitschr.f.Krebsforschung, V. Bd., p. 316	Sektionsstatistik	Bronchus	unbek.	unbekannt
52	„	„	Zeitschr.f.Krebsforschung, V. Bd., p. 302	„	Rektum	„	„
53	Buday	1908	Zeitschr.f.Krebsforschung, VI. Bd., p. 26	Statistik	Uterus	„	weiblich
54	„	„	„	„	Ovarium	„	„

Nr.	Autor	Jahr	Ort der Publikation	Titel der Publikation	Sitz des primären Tumors	Alter in Jahren	Geschlecht
55	Müller, O.	1908	Dermatol. Zeitschr., XV. Bd., p. 565—573	Über einen Fall von metastatischenHautkrebsen etc.	unbekannt	52	weiblich
56	Reitmann, K.	„	Arch. f. Derm. u. Syph., XC. Bd., p. 351—368	Das sekundäre Karzinom der Haut usw.	Magen	33	„
57	De Azua, Juan	1909	Rev. clin. de Madrid, Nr. 6, ref. Monatschr. f. pr. Derm., Bd. XLIX, p. 42	Sekundäre Hautkarzinome	Blase	60	männlich
58	Kreibich, C.	„	Med. Klinik, Nr. 38, p. 1436—1438	Über sekund. Scirrhus der Haut	Magen	68	weiblich
59	Preti, L.	„	Gaz. med. ital., Nr. 21 u. 22, ref. Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. CII, p. 462	Krebsmetastasen im Unterhautbindegewebe	Pankreas	72	männlich
60	Moutier, F. Marre L.	1910	Arch. de méd. expérim. XXII. Bd., p. 433—461	Enralissement du sein au cours de la généralisation lymphatique étendue d'un cancer usw.	Magen	31	weiblich
61	Stropeni, L.	„	Zeitschr.f.Krebsforschung, Bd. IX, p. 1—22	Klinische und histopathol. Beobachtungen bei einem Fall von bronchialem Adenokarzinom	l. Bronchus	35	„

62	Geipel, P.	1911	Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. CVII, p. 397—404	Über Lymphangitis carcinomatosa usw.	Magen	38	männlich
63	Nobl	1912	Allgemeine Wiener med. Zeitung, 57. Jahrg., p. 16	Sitzungsbericht, Diskussionsbemerkung	Rektum	40	„
64	Rusch	„	Arch. f. Derm. u. Syph., Bd. CXII, p. 1—2	Demonstration in der Wiener derm. Gesellsch	Magen (?)	38	„
65	Kaufmann-Wolf, M.	—	Vorliegende Arbeit	—	Leber	54	weiblich

Fall 1. Vidal. Ein Magenkarzinom hatte 5 kleine Hautmetastasen (im Epigastrium) und Metastasen in fast allen Mesenterialdrüsen und im Muscul. iliopsoas gemacht. Keine genauen Angaben.

Fall 2. Virchow. Demonstration des Präparates von einer seltenen krebsigen Erkrankung des Uterus. Dasselbe war der Leiche einer älteren, ohne Anamnese zur Sektion gekommenen Frau entnommen, deren Haut mit vielen kleinen Erhabenheiten bedeckt war, die bei genauerer Untersuchung sich als Krebsknoten im Derma erwiesen. Außerdem zeigte die Haut des linken Oberschenkels eine mit dem Karzinom in Verbindung stehende Veränderung, sie war stark verdichtet und narbig retrahiert und hatte infolgedessen den Oberschenkel in eine halb adduzierte, halb flektierte Stellung gebracht. Virchow nimmt an, daß die ganze Krebsinfiltration in den Drüsen der Haut durch die Lymphgefäße vermittelt wurde.

Metastasen: Scheide, Lymphdrüsen und Lymphgefäße, Adnexe des Uterus, Nieren, Nebennieren, Oberschenkel, Thrombose der Kava.

Fall 3. Friedrich. Aufnahme in die Klinik: 20. Dezember 1865. Bei diesem interessanten Fall findet sich in der Bauchwand links, vier Querfinger von der Mittellinie entfernt, ein etwa walnußgroßer, runder Tumor, der mit der an dieser Stelle lividen und mit reichlich venösen Gefäßen durchzogenen Kutis fest und unverschiebbar verwachsen ist. Nach Angabe der Kranken soll sich dieser Tumor vor etwa $^1/_4$ Jahr zuerst bemerkbar gemacht haben. Bei der Autopsie — 29. Dezember 1865 — wurde die klinische Diagnose: „Carcinoma hepatis" bestätigt.[1]) Metastasen fanden sich in Knochen, in den Brustdrüsen und in der äußeren Haut, in der Schilddrüse, im Herzen, auf dem Peritoneum, im Dünndarm, Uterus, Bronchus, Dura. Das linke Ovarium war in eine kindskopfgroße Zyste umgewandelt. Mikroskopisch sollen alle Präparate (auch das der Haut) ein übereinstimmendes Resultat ergeben haben. Die Geschwulstart wurde als Krebs (Scirrhus) bezeichnet. Das Kind der Frau, das 9 Tage vor deren Tod geboren wurde, und dem 2—3 Wochen an der vollständigen Reife fehlten, starb nach 6 Tagen. Schon am zweiten Tage nach der Geburt entwickelte sich bei ihm ein derbes Hautsklerom, welches, an den unteren Extremitäten beginnend, sich rasch über den ganzen Körper verbreitete. Außerdem war gleich bei der Geburt eine rotgefärbte Geschwulst am linken Knie aufgefallen, welche ziemlich genau der Ausdehnung der Patella entsprach. Weder am Nabelstrang noch an der Plazenta konnte eine krankhafte Veränderung bemerkt werden.

Bei der Sektion des Foetus fand man die äußere Haut ziemlich prall und derb, das Unterhautgewebe besonders der Extremitäten durch gräulich gelbes Serum gallertig infiltriert. Die Geschwulst über der Patella ging vom Unterhautgewebe aus und in das Kutisgewebe über. Ihre Konsistenz war ungleich geringer als die der mütterlichen Geschwülste, aber die mikroskopische Untersuchung soll eine überraschende Übereinstimmung mit dem Bau der mütterlichen Geschwülste ergeben haben. Es fand sich ein sehr entwickeltes, streifiges, aus dicken Zügen und Balken bestehendes Stroma, welches von reichlichen, großen, neugebildeten Kapillaren durchzogen war und zahlreiche, größtenteils ovale und spindelförmige Kerne hervortreten ließ. Die von dem Stroma begrenzten Alveolen enthielten dicht gelagert Krebszellen von den verschiedenartigsten Gestalten, welche sich von den Elementen der mütterlichen Geschwülste nur durch die im allgemeinen etwas geringere Größe und zartere Wandung unterschieden.

---

[1]) Wir haben unsere Zweifel hinsichtlich des Sitzes des Primärtumors bereits auf pag. 715 ausgesprochen.



Fall 4. Blau. Cancroide: Perikard, Kor., Lungen, Pleuren, Uterus, Peritoneum, Magen, Jejunum, Vagina, Nieren, Nebennieren, Blase, Leber, Schilddrüse, Bronchial- und Lymphdrüsen. Unter der rechten Mamma (an anderer Stelle wird hervorgehoben, daß Hautmetastasen gemeint sind) Muskulatur.

Fall 5. Blau. Carc. corp. uteri inf. Metastasen: Vagina, Ovarien lig. lates, Bauch- und Brusthaut, Becken, retroperitoneale Drüsen, Fornix.

Fall 6. Hanot. Eintritt 16. Januar 1873; Exitus letalis 4. März 1873. Bei der Aufnahme 8 nußgroße Tumoren in der Regio epigastrica. Am 19. Februar werden 5 weitere erbsengroße Knötchen an der 5. Rippe beobachtet, die Haut darüber ist normal, die Knötchen bereiten der Patientin Schmerzen und Juckreiz. Bei der Sektion werden 12 subkutane Tumoren gefunden.

Primärtumor zwischen Uterus und Blase.

Metastasen: Peritoneum, Mesenterium, Diaphragma, Mediastinum, Pleuren, Thoraxwand, Haut.

Fall 7. Lionville. Bei dem Patienten traten in den letzten Wochen seines Lebens eine Serie von subkutanen Knötchen auf „quelques unes de teinte violacée".

Primärtumor: Magen.

Metastasen: Peritoneum, Diaphragma, Perikard, Pleuren, Haut.

Die Hautmetastasen sitzen teilweise nur in der Subkutis, teilweise okkupieren sie auch die tieferen Schichten der Kutis. Es läßt sich schwer sagen, meint der Autor, ob die Tumoren in den Lymphgefäßen sitzen.

Fall 7. Maunoury. Bei dem Patienten, der am 5. Oktober 1875 aufgenommen wurde, wird kein positiver Befund erhoben. Klagen über heftige Schmerzen an vielen Körperstellen. Am 28. Oktober wird unter der Subklavia eine 5 frankstückgroße indurierte, indolente Hautstelle beobachtet. Nach Aussage des Kranken soll diese Infiltration sich in 3 Tagen entwickelt haben. In den folgenden Tagen waren die Ärzte Zeugen einer ganz extrem raschen Entwicklung dieser Affektion und zur selben Zeit erschien ein hartes Ödem auf der rechten Hals- und Gesichtsseite, später wurde die Haut auch völlig verfärbt. Als am 22. November, also nach zirka 3 Wochen, der Tod eintrat, dehnte die Infiltration sich nach hinten bis zu dem Nacken, nach oben bis zu dem Ohr und nach unten über das subklavikulare Dreieck aus. In der rechten oberen Extremität machte sich bereits ein Schwächegefühl und Paraesthesien bemerkbar.

Diagnose: Magenkarzinom, Metastasen in Lymphdrüsen, Knochen und in der Haut.

Auf der Schnittfläche der Haut sieht man ein hartes, perlmutterartiges, bindegewebeähnliches Gewebe, in welchem man mehrere Schichten unterscheiden kann.

Mikroskopisch finden sich angeblich „alle Charaktere des Karzinoms". Man sieht fast überall mit Krebszellen erfüllte Alveolen, nähert man sich der Oberfläche der Haut, so finden sich die Krebszellen nicht mehr in den Alveolen, sondern sie infiltrieren die Zwischenräume des Bindegewebes bis zu den höchsten Teilen der Kutis hinauf.

Fall 9. Dusaussay. Bei einer Patientin, die früher häufig krank war (Syphilis, Tuberkulose), fand sich ein mandelgroßer, etwas schmerzhafter Tumor in der Gegend des Knorpels der 7. linken Rippe. Er schien in dem Unterhautzellgewebe zu sitzen. Zehn Tage später wird ein ähnlicher Knoten an der 11. linken Rippe wahrgenommen.

Nach 5 Tagen Exitus. Magenkarzinom, Peritonitis carcinomatosa, Metastasen in der Lunge und der Haut.

Die zwei kleinen subkutanen Karzinommetastasen ergriffen auch die Muskulatur.



In der Juni-Sitzung der Anatomischen Gesellschaft in Paris (1876) wird dieser Fall zitiert und erwähnt, daß die Hautmetastasen erst die Diagnose ermöglichten.

Fall 10. Merklen. Die Patientin klagte über Schmerzen der rechten Seite. Kein objektiver Befund. Nach zirka 14 Tagen werden harte, linsengroße Knötchen in der Haut des Thorax und des Abdomens entdeckt. Sie waren das einzige Symptom, das die Natur des Leidens verriet, alle anderen waren latent.

Karzinom des Magens. Metastasen: Brust- und Bauchhöhle, Perikard, Muskeln, Herz, Lungen, Leber, Niere, Haut.

Fall 11. Röseler. Verfasser vergleicht die Körperoberfläche der Patientin mit der Reliefkarte einer gebirgigen Gegend, so zahlreich waren die Tumoren. Die Dissemination der Krebsknoten erfolgte rapid. Von der ersten Beobachtung der Knötchen bis zum charakteristischen Durchbruch durch die Haut verstrich etwa ein Vierteljahr, von da bis zum Tode ungefähr dieselbe Zeit. Die gerötete und gespannte Haut über dem Knoten, der zuerst ulzerierte, zeigte auf der Höhe des Knotens ein Konglomerat von gelblichen Bläschen.

Magenkarzinom. Nur Hautmetastasen.

Fall 12. Dybowski. Carc. mammae utriusque, colli et corporis uteri, Carc. multiplex cutaneum, Hepatis, lienis, renum. ovarii, gland. suprarenalis, pulmonum, glandd. mesaraicar., axillarum, inguinal.[1])

Fall 13. Brieger. Aufnahme 14. April 1882. Exitus letalis 15. Mai 1882. Bei dem Patienten war an der Vorderseite der linken Thoraxhälfte seit dem 30. April allmählich eine schmerzhafte Geschwulst entstanden, über der die Haut verschieblich war und die bereits am 4. Mai Taubeneigröße erreichte. Dieser Krebsknoten soll für die Diagnose eine sehr beachtenswerte Erscheinung gewesen sein.

Anatomische Diagnose: Carcinoma planum ventriculi.

Carcinoma metastaticum glandularum epigastricarum, pleurae, utriusque, pulmonis, costae quartae, peritonei et glandularum retroperitonealium. Carcinoma multiplex cutaneum regionis thoracis.

Fall 14. Regnault. Aufnahme 20. Oktober 1887. Exitus letalis 13. November 1887. Die Patientin hat auf dem ganzen Stamm zahlreiche, subkutane Knoten, die durchschnittlich die Größe einer Nuß haben und in den letzten 5 Monaten entstanden sein sollen. Die histologische Untersuchung bestätigte, daß Karzinom vorlag, scheinbar war man zu Lebzeiten der Patientin nicht über die Differentialdiagnose: „Cancer oder fibromes multiloculaires“ hinausgekommen.

Primärtumor: Magenkarzinom.

Metastasen: Leber, diverse Drüsen, Pleura, Perikard.

Fall 15. Handford. Bei einer im Juli 1887 vorgenommenen Untersuchung blieb die Diagnose zweifelhaft.

Im September fand eine erneute Untersuchung statt. Inzwischen hatten sich neben einem Tumor im rechten Musc. deltoid. und einem anscheinend vom Periost des Humerus ausgehenden Tumor mehrere kirschgroße Knoten im subkutanen Gewebe des linken Oberarms, des linken Schenkels, der episternalen Grube und in der Kopfhaut entwickelt.

Exitus 17. Dezember 1887. Karzinom der Lunge. Metastasen in den Nieren, im Humerus, der Muskulatur und Subkutis.

Verfasser glaubt, trotzdem das klinische Bild mehr für Sarkom spräche, daß auf Grund der mikroskopischen Untersuchung Karzinom zu

[1]) Da der Autor bei seiner Statistik nur Wert auf die Diagnose „Uteruskarzinom“ legt, ohne hervorzuheben, ob ein primäres oder sekundäres vorliegt, könnte auch hier die Mamma erster Sitz der Affektion gewesen sein.

diagnostizieren sei. Die Haut scheint nicht mikroskopisch untersucht worden zu sein.

Fall 16. Japha. Am Abdomen links vom Nabel bildete sich im Oktober 1891 eine Metastase, die Mitte November Haselnußgröße erreicht hatte und ulzerierte; laut Sektionsprotokoll infiltrierte sie Kutis und Subkutis.

Exitus am 11. Februar 1892. Diagnose Lungenkarzinom. Pleuritis carcinomatosa. Metastasen im Zwerchfell, der Leber, dem rechten Humerus und in der Haut,

Mikroskopisch besaß der Tumor im Humeruskopf ein an Spindelzellen reiches Stroma. Ein ähnliches Bild lieferte der Tumor der Haut, nur war hier auch Nekrose vorhanden.

Fall 17. Müller, Max. Ein Fall von Dünndarmkarzinom soll sich durch ausgedehnte Metastasenbildung namentlich im Lymphgefäßsystem und der Haut des Stammes, sowie in allen Organen, mit Ausnahme des Knochensystems, der Geschlechtsorgane und des Gehirns ausgezeichnet haben.

Fall 18. Babes et Stoicesco. Im ersten Fall, den die Verfasser beschreiben, wird nur durch die mikroskopische Untersuchung einer subkutanen Metastase (erbsengroße Knötchen fanden sich über den ganzen Körper verbreitet) die Diagnose Magenkrebs gestellt. Der Primärtumor mußte nach dem histologischen Bilde ein „Carcinome glandulaire et tubulaire" sein. Die Metastase war im Februar aufgetreten, im April erfolgte der Exitus.

Diagnose Magenkarzinom. Metastasen: Leber und Pankreas.

Fall 19. Babes et Stoicesco. Auch in dem zweiten Fall dieser Verfasser hat die mikroskopische Untersuchung der Hautmetastase nicht nur die Diagnose Krebs stellen, sondern auch den wahrscheinlichen Sitz des Primärtumors vermuten lassen.

Die subkutanen zahlreichen Metastasen sind über den ganzen Körper verbreitet, die größte Metastase ist nußgroß, die Haut über ihr verfärbt und etwas ulzeriert.

Eintritt 6. November 1893; Tod 2. Dezember 1893.

Diagnose Uteruskarzinom. Metastasen: Schilddrüse, Lungen, Leber, Subkutis.

Fall 20. Lustgarten. (Demonstration eines Patienten.) Zahlreiche subkutane Knoten, die vor 3 Wochen aufgetreten sind. Tumor im Rektum.

Der Vortragende sieht den Fall als ein lentikuläres Karzinom der Haut an, das sekundär im Anschluß an irgend ein visserales Gewächs entstanden ist.

Fall 21. Stahr. Anatomische Diagnose: Karzinom der Leber, Metastasen in den Lungen, den mediastinalen und retroperitonealen Lymphdrüsen, im Herz, in der Milz, im Kleinhirn, in der Muskulatur, in der Kuppe des rechten Mittelfingers.

Mikroskopisch Medullarkrebs (die Haut scheint nicht mikroskopisch untersucht zu sein).

Fall 22. Levi. Unter heftigen Schmerzen, aber ohne Ödem, entwickelt sich im unteren Drittel des linken Beines ein subkutaner Knoten. Das Erscheinen dieses Knotens stützt die Diagnose einer malignen Neubildung des Ösophagus. Der Knoten erreicht Hühnereigröße, die Haut über ihm wird dünn, verfärbt sich und ist nahe daran zu ulzerieren, als der Exitus eintrat.

Diagnose Ösophaguskarzinom. Metastasen: rechte Niere, Haut.

Fall 23. v. Recklinghausen. In einem Vortrag berichtet v. Recklinghausen über mehrere Fälle von weitverbreiteter Karzi-



nose des Lymphapparates im Anschluß an Lymphdrüsenkrebs. In der äußeren Haut und Subkutis sei es immer leicht gewesen, eine Antüllung der Lymphkapillaren mit Krebszellen nachzuweisen. Für den retrograden Transport der Krebszellen glaubt der Vortragende, die Lymphstauung, die lokalen lymphatischen Ödeme, welche sich in dem regionären Quellengebiet der Vasa afferentia der Lymphdrüsen innerhalb derjenigen Gewebe, welche die Wurzeln der gestauten Lymphstrombahn enthalten, gebildet hatten, in Anschlag bringen zu sollen. Solche Ödeme wurden bei Lebzeiten der Kranken am ganzen Arm und am Oberschenkel lange Zeit beobachtet.

Fall 24. Elschnig. In der Hautdecke zahlreiche erbsen- bis haselnußgroße härtliche Knötchen. Das Interesse des Autors gehört im wesentlichen den Metastasen in den Augenmuskeln.

Fall 25, 26. Heimann. Nur die Angabe, daß zweimal Metastasen in der Haut beobachtet wurden.

Fall 27. Göbell. Es fand sich in diesem Fall unter normaler Haut 3 Querfinger breit über dem Nabel in der linea alba eine haselnußgroße Geschwulst, die als Lipom angesprochen und exstirpiert wurde. Nachdem der Patient längst entlassen war, ergab die mikroskopische Untersuchung des Tumors, daß eine Fehldiagnose gestellt worden war und das vermeintliche Lipom die Metastase eines Gallertkrebses darstellte.

Nach dem Bericht des behandelnden Arztes starb der Patient vermutlich an Magen- oder Dünndarmkrebs, eine Sektion wurde nicht gemacht.

Fall 28. Heuß. Demonstration einer Patientin, bei der vor zirka 6 Monaten zuerst an der Oberlippe, dann in kurzen Zwischenräumen auch an der Unterlippe, der Scheitelhöhle des Kopfes, den Ohren, der Nase, dem rechten Vorderarm in Gruppen stehende, gut stecknadelkopfgroße, rote, derbe, heftig juckende Knötchen aufgetreten waren. Zerkratzt und mit Tinct. Jodi behandelt, bildeten sich höckerige Geschwüre, die später nicht mehr juckten. Die Biopsie ergab das sichere Vorhandensein eines Karzinoms. Der Primärtumor konnte nicht konstatiert werden.

Fall 29. Joseph. Primäres Uteruskarzinom. Die Epidermis über dem sekundären Hautkrebs war normal, man fühlte in der Tiefe des Koriums einen schmerzlosen, scharf umschriebenen, etwa haselnußgroßen Knoten.

Histologisch: Epidermis vollkommen intakt. In der Tiefe des Koriums mehrere kleinere und größere, scharf umschriebene Zellanhäufungen. Das Korium war im übrigen normal und zeigte nur in der Umgebung der Tumoren erhebliche Gefäßerweiterungen. Die einzelnen Zellnester bestanden aus großen polygonalen epithelialen Zellen, mit großem bläschenförmigem Kerne und deutlichen Kernkörperchen. Die einzelnen Zellnester zeigten in ihrer Umrandung deutliche, wenn auch flachgedrückte Endothlien, sie waren mithin in die Lymphspalten und Lymphbahnen ausgegossen und zeigten den Typus des karzinomatösen Lymphbahninfarkts.

Fall 30. Lereboullet. Ein Fall von Rektumkarzinom mit einer mandelgroßen ulzerierten Hautmetastase, die angeblich schon mindestens 10 Monate bestand. Histologisch fanden sich mit Zylinderepithel ausgekleidete Alveolen, die genau dem Typus des Primärtumors entsprachen und bis an die Epidermis heranreichten.

Weitere Metastasen in der Leber und in einigen Lymphdrüsen.

Fall 31, 32. Pigger. Unter 25 Fällen von Ösophaguskarzinom fanden sich zweimal Knötchen in der Haut der vorderen Thoraxpartie.

Fall 33. Simon. Bei der Kranken hatte man auf Grund der Anamnese eine tuberkulöse Affektion angenommen. Erst die Haut-

metastasen erregten den Verdacht auf ein Neoplasma, der sich bei genauer Untersuchung bestätigte. Die Hautmetastasen (ca. 12) saßen in den seitlichen Thoraxpartien und auf dem Abdomen. Die Haut über ihnen war nicht beweglich, rot, glänzend, aber nirgends ulzeriert. Exitus.

Diagnose Rektumkarzinom. Metastasen: in den Becken-, Mesenterial- und Subklavikulardrüsen und in der Haut.

Mikroskopisch fand sich ein Plattenzellenkarzinom, die Metastasen entsprachen dem Primärtumor.

Fall 34. Sänger. Karzinom des vorderen Mediastinums. Metastasen in der Muskulatur, unter der Kopfhaut und an den Rippen. Merkwürdigerweise ist bei einer früheren Demonstration der Präparate von Hautmetastasen nicht die Rede.

Fall 35. Dahms. Auch in diesem Fall war die Diagnose unklar. Im Januar traten in der Mitte des Abdomens neben dem Nabel Hautmetastasen auf, die sich von diesem Zentrum aus in unzählbarer Anzahl über den ganzen Körper verbreiteten. Die größten Tumoren waren taubeneigroß und ulzerierten. Drüsenschwellungen traten nur vereinzelt auf in der Leistengegend und am Nacken. Nach etwa 5 Monaten (19./VI.) Exitus.

Die Sektion wurde von Borst ausgeführt.

Diagnose: Carcinoma glandular. suprarenalis sin. sive pancreatis.

Metastasen: Omentum, Becken, Myokard, Haut, Dura.

Die mikroskopische Untersuchung der Hauttumoren zeigte (ein Lymphbahninfarkt scheint nicht vorgelegen zu haben), daß es sich um Tochtergeschwülste des primären retroperitonealen Tumors handelte, dagegen erwiesen sich die in der Dura mater gefundenen Geschwülste als unabhängig von dem retroperitonealen Tumor.

Fall 36. Kroemer. Zahlreiche innere und äußere, selbst kutane Metastasen 1 Jahr nach der vaginalen Totalexstirpation des Uterus.

Fall 37. Ziegler beobachtete einen Fall, bei welchem sich ein Magenkarzinom nicht nur über die Lymphgefäße des Unterleibs und der Brusthöhle, sondern auch über diejenigen der Arme verbreitet hatte. Die ersten krankhaften Erscheinungen bestanden in Knötchenbildung in der Haut des Armes bis zur Hand, verbunden mit ödematöser Schwellung.

Die mikroskopische Untersuchung eines herausgeschnittenen Knötchens ergab, daß es sich um Metastasen eines Adenokarzinoms mit hohen Zylinderzellen in den Lymphgefäßen handelte. So wurde die Diagnose auf ein Adenokarzinom des Darmtraktus gestellt. Der Tod erfolgte 8 Monate später und die Sektion bestätigte die Diagnose.

Fall 38. Boinet et Olmer. I. Aufnahme am 21. August 1902. II. Aufnahme am 5. September 1902. Exitus letalis 8. Februar 1903.

Durch das Auftreten von harten Drüsen wurde die Diagnose, die zwischen tuberkulöser und karzinomatöser Pleuritis schwankte, zugunsten der karzinomatösen Affektion entschieden. Am 5. Januar traten an der vorderen Thoraxpartie subkutane Knötchen auf.

Magenkarzinom. Metastasen: Pleura, Bronchus, Leber, Nebenniere, Gehirn.

Der Primärherd wurde mit Hilfe der mikroskopischen Untersuchung ermittelt, so hatte z. B. die Gehirnmetastase den Bau eines gastrointestinalen Tumors.

Fall 39. Gallavardin et Varay. Die Verfasser publizieren 4 Fälle von „Cancer secondaire" des Zentralnervensystems. Im vierten Fall finden sich unzählige melanotische Hautmetastasen. Bei der Autopsie zeigte es sich, daß das Unterhautzellgewebe vollständig vollgestopft war mit kleinen schwarzen Knötchen; außerdem waren mit Ausnahme der Lunge in allen Organen Metastasen. Ödem wurde beobachtet.



Fall 40. Kayser. Besonderes Interesse bietet ein von Kayser genau besprochener Fall. Im Februar 1901 wurde die Wahrscheinlichkeitsdiagnose auf eine von dem linken Darmbein ausgehende maligne Neubildung gestellt. Im Dezember 1901 waren die Bauchdecken und die Haut des linken Oberschenkels sehr derb, infiltriert, und außerdem konnten ein Uterus- und ein Rektumkarzinom diagnostiziert werden. Mitte Januar bildete sich auf einer handtellergroßen Fläche der Außenseite des linken Oberschenkels eine Verdickung der Haut aus, und die schon vordem infolge des bestehenden Ödems pralle Haut wurde unnachgiebig, derb, lederartig. In der Peripherie dieser verdickten Hautfläche sraten zahlreiche stecknadelkopf- bis hanfkorngroße und größere Knötchen auf, welche in unregelmäßigen Gruppenformen angeordnet waren und innerhalb anderthalb Wochen den ganzen infiltrierten Hautbezirk einnahmen. Die Exzision einzelner Papeln ergab einen Alveolarkrebs der Haut. Obgleich das klinische Symptomenbild und die Struktur des Hautkarzinoms jetzt schon eine primäre Erkrankung des Darmes wahrscheinlich machte, wurde die Diagnose doch noch in suspenso gelassen. Die Hauttumoren ulzerierten und Ende Februar 1902 trat der Exitus ein.

Diagnose: Adeno-carcinoma ulcerosum recti, vaginae, vesicae urinariae, uteri, ovariorum, glandularum mesaraicarum et cutaneum.

Mikroskopisch: Lymphbahneninfarkt, Wachstum in den Lymphspalten.

Fall 41. Beitzke. (Demonstration mikroskopischer Präparate.)

Magenkarzinom. Metastasen: Pankreas, Mesenterium, Nebennieren, Nieren, Blase, Peritoneum, Ovarien, Leber, Lunge, Knochen, Muskeln, Dura mater, Unterhautzellgewebe (hier wurden zahlreiche kleine Knötchen angetroffen).

Histologisch: Zellreicher Markschwamm.

Fall 42. Milner. Probelaparotomie bei einem Patienten, der Schmerzen in der Magengegend hat und bei dem verschiedene subkutane Knoten zu fühlen sind. Miliäre Karzinose des Peritoneums, Knoten im Netz. Die vordere Bauchwand durchsetzt von Metastasen, die nicht vom Peritoneum ausgehen.

Fall 43. Petersen. Aufnahme 1. Dezember 1899; einige Wochen später Exitus. Inoperables Uteruskarzinom. Die Vulva und deren Umgebung waren, offenbar infolge des stark jauchigen Ausflusses, stark gerötet, entzündet, ekzematös. In dieser ekzematösen Haut bis herab zum Oberschenkel fanden sich zahlreiche kleine Knötchen von Stecknadelkopf- bis Erbsengröße, dazwischen einzelne kleine infiltrierte Ulzera.

Mikroskopische Untersuchung der Haut des Labium maius: fast vollkommene Injektion des subepithelialen Lymphgefäßnetzes mit Karzinomzellen. Endothel der Lymphgefäße gut erhalten.

Verfasser beschreibt nach dem Studium von Serienschnitten, wie die Karzinomzellen von unten her das Oberflächenepithel durchbrechen und schließlich Ulzera bilden.

Metastasen in den Leisten-, Iliakal- und Mesenterialdrüsen, sowie in den Lungen. Besprechung der Differentialdiagnose zwischen Impfkarzinom und Metastase.

Fall 44. Schlagenhaufer. Bei einem 20jährigen Mädchen, bei dem die klinische Diagnose Myxödem gestellt worden war und die ersten ödematösen Anschwellungen 4 Monate früher beobachtet worden waren, entnehme ich dem Sektionsbericht folgende Angaben: Die Haut der vorderen wie der hinteren Halsgegend, der beiderseitigen Supraklavikulargruben, sowie des ganzen Thorax und der rechten Bauchseite nach rückwärts bis an die Wirbelsäule fühlt sich ganz eigentümlich derb, prall,



speckig an. Auch die rechte obere Extremität ist mit Ausnahme der Fingerglieder durch ein pralles Ödem unförmig, wulstig aufgetrieben, die Haut an diesen Stellen blaß, fast weiß, die Verschiebbarkeit ist eine geringe, die Falten sind verstrichen; der drückende Finger läßt einen ganz seichten, meist gar keinen Eindruck zurück. Man hat durchaus das Gefühl einer starren Infiltration. Beim Einschneiden steht das sulzige Ödem, es fließt fast nichts über die Schnittfläche. Die Haut ist verdickt, im Unterhautzellgewebe befindet sich ein sulziges Fett. Bei Eröffnung der Leiche fällt insonderheit am Hals und Thorax die eigentümliche Beschaffenheit des kutanen und noch mehr des subkutanen Bindegewebes auf, das von einer sulzigen, gelatinösen Masse infiltriert, stellenweise eine Dicke von mehreren Zentimetern erreicht. Diese sulzige Beschaffenheit des Binde- und anscheinend auch des Fettgewebes findet sich auch außerdem noch an der rechten oberen Extremität. Auch andere Organe, wie Halsmuskulatur, Rachen- und Halsorgane, Mediastinum, Herzbeutel usw. sind infiltriert.

Nach der Obduktion keine bestimmte Diagnose.

Mikroskopische Untersuchung. Haut vom Vorderarm: Epidermis, Papillen, Haare, Talg-, Schweißdrüsen, sowie bindegewebiges und elastisches Gerüst der Lederhaut normal. Dagegen sind die Lymphspalten des Koriums, besonders der lockeren Pars reticularis und des Unterhautzellgewebes mehr oder weniger stark erweitert und von Zellmassen ausgefüllt. Die Zellen sind groß, von rundlicher oder ovoider Gestalt. Ihr Protoplasma scheint wie blasig gequollen, der meist einzelne Kern ist sichelförmig an die Zellwand gedrängt. Derartige Zellen liegen bald dichtgedrängt, bald lockerer in den Saftspalten und Kapillaren, ohne daß sich ein Stroma zwischen ihnen nachweisen läßt. Die Endothelien der größeren Lymphwege sind häufig deutlich zu sehen. Derselbe Befund in der Haut und im Unterhautzellgewebe des Oberarms, der rechten Schulter, des Halses, des Thorax; überall sind die Lymphwege durch Aftermassen erfüllt. Lymphwege der Nerven ebenfalls so erfüllt.

Ovarien wurden nicht konserviert, makroskopisch waren sie normal. Verfasser hält ein übersehenes Magenkarzinom als Ausgangspunkt für möglich.

Fall 45. Schmidt. Bei der Patientin, bei der die Diagnose auf einen malignen Tumor des vorderen Mediastinums gestellt wurde, zeigte sich Ödem der Hände und Arme. Bald traten bemerkenswerte Hautveränderungen auf. Typischer Herpes zoster an der Radialseite des ganzen linken Armes.

Während der Herpes zoster in voller Blüte stand, bildeten sich zwei neue Bläscheneruptionen am Thorax und Hals. Während die erste Eruption völlig und spurlos abheilte, bleibt nach der zweiten und dritten Eruption nach dem Eintrocknen der Bläschen und dem Verschwinden der ersten Hautrötung eine papulöse Infiltration an der Stelle der Bläscheneruption zurück. Dieselbe wächst allmählich, rötet sich von neuem und bildet sich zu flachen Hauttumoren aus, welche mit den tieferen Gewebsschichten, aus denen sie hervorgegangen sind, fest verwachsen. Schließlich ulzerieren sie und gewähren den Anblick eines Krebsgeschwüres.

Die mikroskopische Untersuchung eines Hautstückchens ergibt, daß die Geschwulstmassen, welche aus der Tiefe gegen die Oberfläche hervorwachsen, als Karzinomgewebe zu betrachten sind. Es sind durch bindegewebige Septa getrennte, unregelmäßig begrenzte Zellhaufen von ausgesprochen epithelialem Charakter. Wo sie bis an die Oberfläche vorgedrungen sind, verschmelzen sie mit den Retezellen und überwuchern sie. Sodann zeigt sich an den Schnitten, daß das periphere Wachstum



in der Haut ganz auf dem Wege der Lymphbahnen erfolgt. Selbst die feinsten Lymphspalten sind mit Krebszellen ausgestopft.

Der Verfasser sucht das herpetische Vorstadium der sekundären Krebsentwicklung dadurch zu erklären, daß einzelne Hautnerven bei dem Hervorwuchern des Krebses aus der Tiefe traumatischen oder anderen Irritationen ausgesetzt waren.

Aufnahme: 2./I. 1904.

Fall 46. Lippmann. Aufnahme 29. Dezember 1903. Zahlreiche erbsengroße Geschwülste, die sich seit etwa 4—5 Tagen entwickelt haben sollen. Durch mikroskopische Untersuchung wurde die karzinomatöse Natur der Tumoren festgestellt. 2 Wochen später Exitus.

Metastasen: Herz, Epikard, Pleura, Lungen, Mesenterium, Leber, Harnblase, Prostata, Humerus, Supraklavikulardrüsen, Ductus thoracicus.

Primärtumor: Magen.

Fall 47. Krasting. Ca pharyngis. Metastasen: Kutis, Dura mater, Kapsel der Schilddrüse, Sinus pyriformis.

Fall 48. Krasting. Ca pharyngis. Metastasen: Tracheal-Bronchial-Zervikallymphdrüsen, Schilddrüse, Tonsille, Lungen, Milz, Nieren, Nebennieren, Pankreas, rechter Nebenhoden, Inguinaldrüsen, Bauchhaut, Darm, pararectale Lymphdrüsen, 14. Brustwirbel, Gehirn.

Fall 49. Daus. Es finden sich in der Haut zahlreiche (etwa 280) Knoten und Knötchen von Hirsekorn- bis Walnußgröße, über deren zeitliches Auftreten kein Aufschluß zu erlangen ist.

Kein Ödem. Exitus. 6./I. 1904.

Diagnose: Scirrhus ventriculi cum metastasibus glandularum retroperiton., mesaraic., cervical, hepatis, pancreatis, ovarii sinistri, integumenti communis. Tumor submucosus recti et vesicae urinariae usw.

Mikroskopisch haben alle Karzinomknoten und Knötchen der Haut dieselbe Struktur wie der Primärtumor, sie scheinen alle im Unterhautzell- und Unterhautfettgewebe zu sitzen und sich in Form des Lymphbahninfarkts in den Lymphspalten auszubreiten.

Fall 50. Daus. (Nachtrag.) Es wird nur teilweise über den Sektionsbefund berichtet.

Magenkarzinom. Hautmetastasen. Mikroskopisch boten die Tumoren der Haut dieselbe Struktur wie der Primärtumor im Magen.

Fall 51. Redlich. Karzinom des r. Bronchus. Metastasen: Lymphdrüsen, Leber, Nieren, Nebennieren, 3. Brustwirbel, Haut, Muskulatur, Herzbeutel, Pleura, Peritoneum, Milz, Schilddrüse, Choroidea.

Fall 52. Redlich. Karzinom des Dickdarms. Metastasen: Lymphdrüsen, mediastinales Zellgewebe, Schilddrüse, Haut und Muskulatur des Rumpfes. Karzinöse Thromben im Ductus thoracicus, Vena anonyma, V. subclavia und V. jugularis.

Fall 53 u. 54. Buday. Es wurden 2 mal Metastasen in der Haut beobachtet.

Fall 55. Müller. In diesem Fall liegt, wie der Verfasser selbst betont, der Verdacht nahe, daß es sich um ein primäres Mammakarzinom gehandelt hat, da dies aber nicht bewiesen werden kann und auch andere Möglichkeiten bestehen, soll der Fall hier eingereiht werden. Die Patientin, die am 3./I. 1907 eintrat, wies mehrere bis walnußgroße Geschwülste auf, deren erstes Auftreten ca. 2 Jahre zurückzudatieren ist; teilweise ulzerierten die Hauttumoren.

Röntgenbestrahlung brachte in bezug auf die Hautaffektion einen glänzenden Erfolg, leider aber verschlechterte sich das Allgemeinbefinden. Am 29./IV. 1907 Exitus.



Die Autopsie klärte die Frage, wo der Primärtumor gesessen hat, nicht auf.

Es handelt sich um kleine metastatische Krebstumoren der Kutis, die im wesentlichen die Lymphspalten füllen, während kleine Arterien und Gefäße normal erscheinen.

Fall 56. Reitmann. Am 5. März ca. traten bei der Patientin, die an Gelenk- und Magenschmerzen litt, die ersten Hautknoten auf. Am 19. März wurden in der Klinik mehrere am Stamm zerstreut sitzende subkutane und kutane Knoten konstatiert. Über den kutanen Knoten war die Haut verfärbt, zuerst blaßviolett, dann düster rot, zuletzt braunrot und schließlich folgten Ulzerationen. Feinste Gefäßektasien auf der Kuppe der Tumoren wurden auch beobachtet. Die Haut des Stammes bis zu der Brust hinauf war ödematös.

Am Rücken ein kinderhandgroßes diffuses Infiltrat, über dem die Haut ebenfalls gerötet und von kleinen Gefäßektasien durchzogen war.

Exitus 7./VIII.

Diagnose: Karzinom des Magens. Metastasen: Mamma, Lymphdrüsen, Netz, Mesenterium, Peritoneum, Ösophagus, Ovarien.

Histologisch boten Mutter- und Tochtergeschwülste nahezu gleiche Verhältnisse dar.

Kutis und Subkutis erschienen beide erkrankt. In ersterer schoben sich die neugebildeten Massen teils in Zügen zwischen die präformierten dicken Bindegewebsbündel, teils fanden sich größere Herde, die ein neugebildetes Stroma aufwiesen. Beziehungen zu den Gefäßen waren nicht nachweisbar.

Fall 57. Juan de Azua. Primäres Blasenkarzinom. Metastasen an Bauch- und Brustwand, 90 kutan und subkutan gelagerte Knötchen.

Fall 58. Kreibisch. Seit $1^1/_2$ Jahren wird das Auftreten von Knoten an verschiedenen Hautstellen beobachtet (zuerst in der rechten Brust, dann an der Unterbauchhaut, im Nacken usw.). Die Hauttumoren sind flach-plattenartig und erinnern an Hautveränderungen bei Sklerodermie. Die anatomische Untersuchung zweier Hautherde zeigt, daß die krebsige Infiltration die präformierten Spalten und Zwischenräume zwischen den Bindegewebsbündeln benützt. (Kein Exitus.)

Es könnte sich auch hier um einen Primärtumor der Mamma handeln.

Fall 59. Preti, L. Beschreibung eines rapid zum Exitus letalis gekommenen Falles von primärem Pankreaskarzinom.

Zahlreiche subkutane Geschwülste, über denen die Haut intakt blieb.

Metastasen: Magen, Duodenum, lg. hepato-duodenale, Leber, Gallenblase, Peritoneum, Unterhautbindegewebe.

Diie histologische Untersuchung ergab die charakteristischen Merkmale des Plattenepithelkrebses.

Fall 60. Moutier, F. und Marre, L. Aufnahme: 22. Dezember 1908. Exitus: 10. Januar 1909. Bei einer 31jährigen Frau, die an Magenkarzinom leidet, entwickelt sich unter den Augen der Ärzte im Zeitraum von wenigen Tagen Rötung, Ödem, karzinomatöse Lymphangitis der Haut. Befallen ist die Haut der Subklavikulargegend, der linken Mamma, des linken Arms. Die Haut erscheint wie mit kleinen Bleiplomben infiltriert.

Metastasen: Mamma, Muskulatur, Haut, Ductus thoracicus.

Mikroskopisch: „Lymphangite cancéreuse intra et hypodermique".

Fall 61. Stropeni. Bei der seit dem 10. Dezember 1908 in der Klinik befindlichen Patientin wurde am 31. Januar 1909 am unteren Drittel des linken Armes eine haselnußgroße, harte, subkutane Geschwulst beobachtet. Am 26. Februar wurde etwas unterhalb der Mohrenheimschen



Grube ein zweiter kleiner Tumor bemerkbar. Eine walnußgroße Geschwulst wurde auch an der Nabelnarbe angetroffen. Die mikroskopische Untersuchung der Armgeschwulst ergibt eine teils aus kubischen, teils aus zylindrischen Epithelzellen bestehende Neubildung. Diese Zellen begrenzen mehrere den Alveolen einer Drüse sehr ähnlich sehende Hohlräume. Sitz des Tumors im Unterhautzellgewebe. Diese Metastase mußte nach ihrem tinktoriellen Verhalten von einem Adenokarzinom herstammen, das in einem Schleimdrüsen enthaltenden Gewebe zustande gekommen war. Der Verfasser sagt ausdrücklich, daß die ziemlich dunklen Verhältnise durch das Auftreten des Hautknotens etwas aufgeklärt wurden, und daß das Ergebnis der mikroskopischen Untersuchung des Hauttumors entscheidend war. Exitus 15. März. Anatomische Diagnose: Karzinom des linken Hauptbronchus. Metastasen: Lymphdrüsen, Knochenmark, Leber, Herz, Niere, Milz, Schädel.

Fall 62. Geipel. Aufnahme 15./X. 1909. Neben Beschwerden von seiten des Magens wird beobachtet, daß die Haut oberhalb des rechten Schlüßelbeins livid, eigentümlich derb infiltriert und nicht faltbar ist.

Exitus 15./XI. 1909. Im Sektionsprotokoll heißt es: Diese Hautveränderung reicht über die rechte Schulter abwärts bis in die Mitte des rechten Oberarms und nimmt die Streckseiten im wesentlichen ein, während die Beugeseiten nur im Bereich der rechten Achselhöhle infiltriert sind. In der Mitte des Armes geht die derbe Konsistenz allmählich in die normale über. Der rechte Arm sowie die Hand sind stark ödematös. Am Halse reicht die Veränderung rechts bis in den Nacken, nach oben bis in den rechten Kieferwinkel, die unteren Teile des Kinns ergreifend, links bis an das obere Halsdreieck und seitlich zwei querfingerbreit über den linken Musculus sternocleido mastoideus hinaus. Die Brusthaut ist gleichfalls infiltriert, beiderseits bis ungefähr in die Höhe der dritten Rippe, links bis zur Mammillarlinie, rechts bis in die vordere Axillarlinie. Die Gegend über dem Sternum ist ebenfalls ergriffen. Die Haut des Rückens ist frei. Beim Einscheiden in die Haut des Halses erweist sich dieselbe stark verdickt, das gesamte Unterhautzellgewebe ist derb infiltriert, von grauweißlichen Geschwulstzügen, welche bis in die Muskulatur vordringen, durchzogen. Am besten bemerkt man diese Veränderung bei der Herausnahme der Halsorgane. Das Gewebe macht einen derartig staren Eindruck wie bei einer Holzphlegmone. Die gesamte Muskulatur des Halses mitsamt den umgebenen Faszien ist durch das Geschwulstgewebe infiltriert. Es gelingt nicht, den Musc. sternocleidomastoideus herauszuschälen. Die Gefäße sind in ihren äußeren Scheiden vom Geschwulstgewebe durchsetzt. In den Venen reicht das Geschwulstgewebe bis unter die Intima, eine höckerige Beschaffenheit derselben bewirkend; kleinere Venen sind durchsetzt resp. komprimiert durch Geschwulstgewebe. Die Lymphdrüsen sowie die größeren Lymphgänge des Halses sind völlig vom Geschwulstgewebe durchsetzt. Die Wand des Ösophagus ist von starrer Beschaffenheit und erscheint prall infiltriert, desgleichen ist die Pars membranacea der Trachea in derber Weise infiltriert. Die Schleimhaut des Sinus pyriformis ist beiderseits ödematös, von starrer Konsistenz.

Sektionsdiagnose: Magenkarzinom. Lymphangitis carcinomatosa des Darms. Chylöser Aszites. Karzinomatose des Ductus thoracicus. Lymphangitis carcinomatosa der Lungen und Pleuren, der Trachea und des Ösophagus. Karzinommetastasen in den Achsellymphomen. Halslymphomen. Lymphangitis carcinomatosa der Haut.

Mikroskopische Untersuchung der Haut. In den tiefern Schichten der Kutis findet sich, besonders am Halse, eine ausgedehnte Füllung der Lymphspalten sowie der Gewebsspalten mit krebsigen Massen. Das Lymphspaltensystem des Statum subcutaneum ist hochgradig er-



weitert. Nach der Oberhaut zu läßt sich das System der Lymphwege kontinuierlich verfolgen; besonders hervortreten die im Stratum papillare verlaufenden Bahnen. Dieselben ziehen parallel zur Oberfläche. Von diesen ausgehend lassen sich in die Papillen krebsige Fortsätze verfolgen, welche in die Mitte nach aufwärts ziehen bis in die Nähe des Stratum malpighi. Mitunter enden diese Fortsätze kolbig. Die Endothelien der kleinen mit Krebs erfüllten Spalten sind teilweise sehr deutlich zu sehen, an den größeren hingehen undeutlich resp. gar nicht.

Fall 63. Nobl. (Diskussionsbemerkung.) Rectum carcinom. Metastasen in der Muskulatur, in der Supraklavikulargrube, an der Kopfhaut und multiple subkutane Metastasen des Stammes.

Fall 64. Rusch demonstrierte einen 38jähr., stark abgemagerten, etwas fiebernden Mann, der generalisierte Lymphdrüsenschwellungen aufwies. Vergrößerung der Leber und Milz. Druckschmerzhaftigkeit des Sternums, des Kreuzbeins und der Knorpelknochenfugen der rechten zweiten und dritten Rippe, letztere sind überdies spindelförmig aufgetrieben. Über einem besonders mächtigen Drüsenpaket der linken Fossa supraclavicularis ist die Haut in weitem Umfang dunkelrot bis violett verfärbt, größtenteils bretthart infiltriert, oberflächlich uneben, in den scharfzackigen Grenzen löst sich das Infiltrat in kleine derbe Knötchen und Stränge auf. Die Hautaffektion besteht seit kurzem und begann zunächst unter dem Bilde eines erysipeloiden Erythems. Das Blutbild ließ an Lymphosarkomatosis denken. Die histologische Untersuchung eines exzidierten Hautstückes ergab jedoch das Vorhandensein eines karzinomatösen Lymphbahninfarktes und klärte demnach auch die Natur der lymphatischen Systemerkrankung als karzinomatöse auf. Der zu supponierende primäre Tumor konnte bisher nicht nachgewiesen werden, vermutungsweise sitzt er im Magen, dessen Inhalt keine freie Salzsäure enthält oder im Darm, worauf die Angaben des Kranken, daß er vor wenigen Wochen blutige diarrhoische Stühle gehabt hätte, hindeuten.

Wassermann positiv. Die Knochenaffektion ist vielleicht luetisch.

Schlußzusammenfassung.

Im ganzen konnten also trotz der weitgehenden Einschränkungen und strengen Auswahl 65 Fälle von sekundärem Hautkarzinom zusammengestellt werden. Bedenkt man, daß Publikationen, bei denen nur nebenbei eine oder mehrere Hautmetastasen erwähnt sind, nicht leicht aufgefunden werden und ferner, daß niemand einen einfachen Fall von sekundärem Hautkarzinom veröffentlicht, wenn er nicht sonst in irgend



einer Beziehung wenigstens bemerkenswert ist, so wird man geneigt sein anzunehmen, daß die sekundären Hautkarzinome häufiger sind als gewöhnlich angenommen wird, ihre Bedeutung also unterschätzt wird. Ein Blick auf die Kasuistik zeigt, daß die einzelnen Beobachtungen nicht gleichwertig sind. Teils liegen genaue klinische und histologische Mitteilungen vor, teils nur statistische Bemerkungen. Daher sollen in dieser Schlußbesprechung zuerst die Ergebnisse berücksichtigt werden, die sich auf das Gesamtmaterial stützen und dann diejenigen, die wir den 40—45 genauer mitgeteilten Fällen verdanken.

Unter den 65 Kranken befanden sich 33 Frauen und 22 Männer. In 10 Fällen ist leider das Geschlecht nicht angegeben, aber auch so läßt sich sagen, daß auf jeden Fall das weibliche Geschlecht häufiger befallen war als das männliche.

Viele Patienten erreichten ein hohes Alter; über die Hälfte, 36 Personen, hatten zum mindesten das 40. Lebensjahr überschritten, 12 Personen erreichten dieses nicht und in 16 Fällen sind wir nicht über das Alter orientiert.

Auf die merkwürdige und jedenfalls sehr seltene Beobachtung, daß auch ein zu früh aber lebend geborenes Kind einer krebskranken Mutter bei der Geburt mit Krebs behaftet war, sei nochmals hingewiesen. Wir haben diesen Fall in die Berechnung nicht mit einbezogen (Friedreich) (3).

Ordnet man die Fälle nach dem primären Sitz der Affektion, so findet man, daß der Magen (23 Fälle, wovon aber 3 nicht ganz sicher sind) unbedingt als Prädilektionssitz zu bezeichnen ist, an zweiter Stelle folgt der Uterus mit 9 Fällen, an dritter das Rektum mit 4, dann folgen Ösophagus und Lunge mit je 3 Fällen, weiter entfallen auf die einzelnen Organe immer nur ein oder zwei Fälle.

Was besagen nun diese Zusammenstellungen, die sich auf das Geschlecht und Alter der Patienten und den primären Sitz der Tumoren beziehen? Sie legen die Vermutung nahe, daß zur Entstehung von Hautmetastasen keine besonderen Bedingungen, keine exzeptionellen Verhältnisse nötig sind, daß scheinbar von allen Karzinomfällen ganz gleichmäßig ein kleiner



Prozentsatz auf diese Weise metastasiert, denn wir haben eigentlich, ziehen wir allgemeine Krebsstatistiken zum Vergleich heran, nur ein verkleinertes, aber in den Hauptzügen nicht verändertes Bild. Daß der Krebs vorzugsweise nicht ganz jugendliche Personen befällt, ist so bekannt, daß jeder Beleg überflüssig erscheint. Daß allgemein das weibliche Geschlecht von dieser Krankheit häufiger befallen wird, zeigt z. B. eine Mitteilung aus dem Kaiserlichen Gesundheitsamt, wonach in Berlin im Jahre 1907 463 Frauen mehr an Neoplasmen starben als Männer, obgleich insgesamt 1393 Männer mehr starben als Frauen. Durch eine Statistik von Juliusburger,[1]) die sich auf 7081 Todesfälle an Krebs erstreckt, ist konstatiert worden, daß die Erkrankungen an Magenkrebs den höchsten Prozentsatz (48%) aufweisen. An zweiter Stelle reagieren die Krebse der Gebärorgane, dann folgen die der Leber, des Darms, der Speiseröhre usw., also im wesentlichen dieselben Verhältnisse, wie sie auch unsere kleine Tabelle aufweist.[2])

Obwohl ganz vereinzelte Fälle vorliegen, bei denen eine solitäre Hautmetastase als alleinige Tochtergeschwulst entstanden zu sein scheint (z. B. eigene Beobachtung 65), so zeigt doch die weitaus größte Anzahl der Fälle, daß multiple Hautmetastasen im Verein mit zahlreichen Metastasen anderer Organe das gewöhnliche ist, also eine generalisierte Karzinose zumeist mit den Hautmetastasen vergesellschaftet ist.

Naheliegend wäre vielleicht die Vermutung, daß bei den Fällen von generalisierter Karzinose häufig ein direkter Einbruch in den Ductus thoracicus oder in größere Blutgefäße beobachtet sei. Nur fünfmal wird ein Befallensein des Ductus thoracicus erwähnt; karzinomatös erkrankte große Blutgefäße werden noch seltener genannt.

---

[1]) P. Juliusburger, 7081 Todesfälle an Krebs von 1885—1899, bei der „Friedrich Wilhelm" Preuß. Lebens- und Garantie-Versicherungs-Aktiengesellschaft in Berlin. Zeitschr. f. Krebsforsch. 1905. III. Bd. 106—181.

[2]) Interessant ist, was nebenbei bemerkt sein soll, daß in bezug auf den primären Hautkrebs die Beteiligung der Geschlechter umgekehrt ist, denn nach Winiwarter verhält sich das männliche Geschlecht zum weibl. wie 4 zu 1. Ferner ist es nach Müller (17) auffallend, daß von den primären Hautkarzinomen am Kopf nur 8·8% metastasierten, von den übrigen Hautkarzinomen aber 83·8%.



Da Goldmann[1]) darauf aufmerksam macht, daß in der Schilddrüse die Karzinomzellen gleich in die Venenbahn einwachsen, wurde darauf geachtet, wie häufig Metastasen in der Schilddrüse sich fanden, es sind ebenfalls nur 5 Fälle notiert, so daß in unseren Fällen diese Verhältnisse zur Erklärung der Generalisation nicht mit herangezogen werden können.

Der weiteren Besprechung sollen nun nur die klinisch und histologisch besser beobachteten Fälle zu grunde gelegt werden.

Klinisch können die Hautmetastasen, ganz abgesehen von dem Sitz, der ja natürlich wechseln kann — vordere Thoraxwand und Abdomen sind die Prädilektionsstellen — in verschiedener Form erscheinen. Man beobachtet den solitären Knoten, multiple Knoten und dann eine mehr flächenhafte Ausbreitung der Geschwulst. Diese flächenhafte Infiltration kann sich bei genauer Untersuchung aus vielen dicht stehenden, kleinen, kutanen Knötchen zusammengesetzt erweisen, oder sie kann so gleichförmig sein, daß sie die Autoren an Elfenbein (Carcine eburnée) erinnerte oder Vergleiche mit Sklerodermie, Myxödem hervorrief, bzw. derartige Fehldiagnosen veranlaßte. Der ausgesprochene Knoten kann subkutan sitzen, zumeist wird natürlich, selbst wenn klinisch die Haut normal und über dem Tumor verschieblich erscheint, mikroskopisch doch schon eine krebsige Erkrankung der Cutis propria nachzuweisen sein. Dehnt sich der subkutane Knoten durch starkes Wachstum sehr aus, so wird die darüberliegende Haut gespannt, verdünnt, schlecht ernährt, was klinisch durch Glanz, Verfärbung, Gefäßektasien der Oberfläche und schließlich Ulzeration zum Ausdruck kommt. Allgemein läßt sich daher wohl in Bezug auf die besprochenen Metastasen sagen, Tumoren, die rasch eine Verfärbung der Haut hervorrufen, neigen zur Ulzeration. Die flächenhafte Ausbreitung des Neoplasmas beweist immer zum mindesten ein Mitbefallensein der Kutis; ihr liegt wenigstens im Beginn der Affektion häufig der sogenannte Lymphbahninfarkt zugrunde, der natürlich bei starker Entwicklung der krebsigen Erkrankung mehr und mehr verwischt werden wird.

[1]) Goldmann, E. Bruns Beitrag zur klinischen Chirurgie 1897. XVIII. Bd. p. 595—686.



Es ist selbstverständlich möglich und auch beobachtet, daß ein subkutaner Knoten an der Peripherie seinen Wachstumsmodus ändert und zum kutanen Lymphbahninfarkt wird (Schmidt 45). Daß diese Wachstumsart, dieser Lymphbahninfarkt, speziell bei der Kutis relativ häufig beobachtet wird, scheint seinen wesentlichen Grund in der festen, an elastischen Fasern reichen, Widerstand bietenden Struktur der Kutis zu haben. Daß die elastischen Fasern tatsächlich dem vorrückenden Karzinom mit am längsten und nachhaltigsten einen Widerstand entgegenzusetzen vermögen, hat Goldmann[1]) nachgewiesen. Daß die Zahl und Stärke der elastischen Fasern allein ausschlaggebend dafür ist, ob es zur Bildung eines Lymphbahninfarkts kommt oder nicht, erscheint nicht wahrscheinlich. Andere Faktoren, mögen sie nun in der Krebszelle oder in der Kutis oder im Allgemeinbefinden zu suchen sein, werden wohl mit dazu beitragen, wenn sie auch vielleicht nur eine untergeordnete Bedeutung haben. Der Lymphbahninfarkt neigt weniger zur Ulzeration, schließt aber späteren Zerfall nicht unbedingt aus.

Wie die Knötchen zu hunderten auftreten können, so kann auch die flächenhafte Form enorme Dimensionen annehmen (z. B. Schlagenhaufer 44) und zu mechanischer Behinderung und zu Lageanomalien der Extremitäten (Virchow 2) führen.

Nach Unna[2]) ist der karzinomatöse Lymphbahninfarkt eine Wachstumsform, die im allgemeinen nur den sekundär von unterliegenden Organen auf die Haut sich ausdehnenden Krebsen und den metastatischen Krebsen zukommt. Nur selten soll sich nach diesem Autor an primäre Hautkrebse eine periphere Zone einfachen karzinomatösen Lymphbahninfarkts anschließen. Das ist wichtig, weil ein eventuell bestehender Lymphbahninfarkt mit zur Entscheidung herangezogen werden kann, wenn es unklar ist, ob ein primäres oder sekundäres oder gar ein Impfkarzinom vorliegt. Dabei muß berücksichtigt werden, ob das Neoplasma sich in gesundem oder im Narbengewebe ent-

[1]) Goldmann, E. Bruns Beitrag zur klinischen Chirurgie 1897. XVIII. Bd. p. 595—686.

[2]) Unna. Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894.

wickelt hat, denn wiederum nach Unna verleihen sekundäre Prozesse, wie Narbenbildung, der Kutis eine besonders große Widerstandsfähigkeit, so daß sie auch dem primären Krebs die „Marschroute" vorschreiben, ihn an diesen Stellen wenigstens auf die Lymphbahnen beschränken kann.

Die Entwicklung der Hautmetastasen kann sich erstaunlich rapide in wenigen Tagen vollziehen (z. B. Mannoury 8), kann aber auch allmählicher erfolgen. Im allgemeinen scheint der Exitus etwa 1—6 Monate nach dem Erscheinen der Hautmetastasen zu erwarten zu sein. In einem Falle freilich wurde eine Patientin demonstriert, bei der die Metastasen schon $1\frac{1}{2}$ Jahr bestanden haben sollen (Kreibich 58)[1]. Als Begleit- bzw. Prodromalerscheinungen der Metastasen sind Ödem, Herpes zosterartige Bläschen, erysipeloides Erythem, lichenoides Exanthem und urtikarielle Erscheinungen beobachtet worden. Das Ödem ist ein ziemlich konstanter Begleiter des Lymphbahninfarktes, was nicht in Erstaunen setzt, schafft doch die eine Affektion die für das Auftreten der anderen günstigen Bedingungen. Ödem, entstanden durch Krebs der Lymphdrüsen und Stauungen im Wurzelgebiet der Vasa afferentia, erleichtert die Bildung des Lymphbahninfarktes, und dieser wiederum seinerseits kann durch Verstopfung der Lymphgefäße Ödem bedingen. Die anderen genannten Begleiterscheinungen sind selten und finden teilweise ihre Erklärung in Reizung der Nerven, Gefäße usw. durch die wuchernden Krebszellen selbst oder ihre Toxine. In einem Teil der Fälle handelt es sich wahrscheinlich nicht um reine Begleiterscheinungen, sondern direkte Manifestationen des karzinomatösen Prozesses, so sind die bläschenartigen Bildungen in vielen Fällen wohl die Folge einer karzinomatösen Infiltration oberflächlich gelegener Lymphgefäße und dadurch bedingten umschriebenen Ödems und einer klinisch als lichenoides Knötchen aufgefaßten Hautveränderung kann selbstverständlich eine im histologischen Bilde leicht nachweisbare krebsige Infiltration der oberflächlichen Hautschichten zu grunde liegen. Auch Jucken und leichte

[1]) Wahrscheinlich handelt es sich hier um ein primäres Mammakarzinom, bei denen natürlich ganz andere Verhältnisse bestehen können.



Schmerzempfindung wird hier und da bei Hautmetastasen angegeben.

Daß, wie bereits erwähnt, der Thorax, bzw. die vordere Thoraxwand und hier mit Vorliebe die Klavikulargegend der primäre und Prädilektionssitz der Hautmetastasen ist, erscheint merkwürdig, da wir doch vorwiegend primäre Magen- und Uteruskarzinome beobachteten, und in der Regel die regionären Drüsen zunächst befallen zu werden pflegen. Die Erscheinung wird verständlicher, wenn wir uns an die alte klinische Erfahrung erinnern, daß die sogenannte Virchowsche Drüse in der Fossa supraclavicularis häufig bei primärem Magenkarzinom und auch bei primärem Pankreaskarzinom zuerst von allen palpablen Drüsen erkrankt.

Besonders beachtenswert erscheint die Tatsache, daß in der Hälfte der Fälle die Hautmetastasen entweder überhaupt erst den Fingerzeig zur richtigen Diagnose gegeben haben oder mindestens die bis dahin zweifelhafte Situation endgültig klärten. Es ist interessant, daß in einigen Fällen sogar **der Sitz des Primärtumors** dank der Eigenschaft der Krebszellen, auch in den Metastasen in morphologischer und funktioneller Beziehung Anklänge an den Mutterboden zu bewahren, mit Hilfe der histologischen Untersuchung erschlossen werden konnte (z. B. Bronchuskarzinom oder Darmkarzinom). Die Berechtigung und sogar Verpflichtung, beim Bestehen kleiner Hauttumoren in allen zweifelhaften Fällen diese zur mikroskopischen Untersuchung zu exzidieren, wird dadurch erbracht und geht auch aus anderen Beobachtungen z. B. der von Goebell (27) hervor. Goebell glaubte ein Lipom der Linea alba zu exzidieren und fand bei der mikroskopischen Untersuchung, als der Patient längst entlassen war, eine Karzinommetastase. Mir ist ebenfalls ein in dieser Beziehung beachtenswerter Fall bekannt: ein Patient, der vermutlich an gastrischen Krisen (Tabes dorsalis incipiens) litt, wurde laporotomiert und zwar zum Teil auch deshalb, weil ein bestehender kleiner Tumor der Abdominalhaut, der nicht histologisch untersucht war, als Metastase eines eventuell vorhandenen Magenkarzinoms gedeutet worden war. Hier hätte der Irrtum durch eine Probeexzision leicht vermieden werden können. Auf die



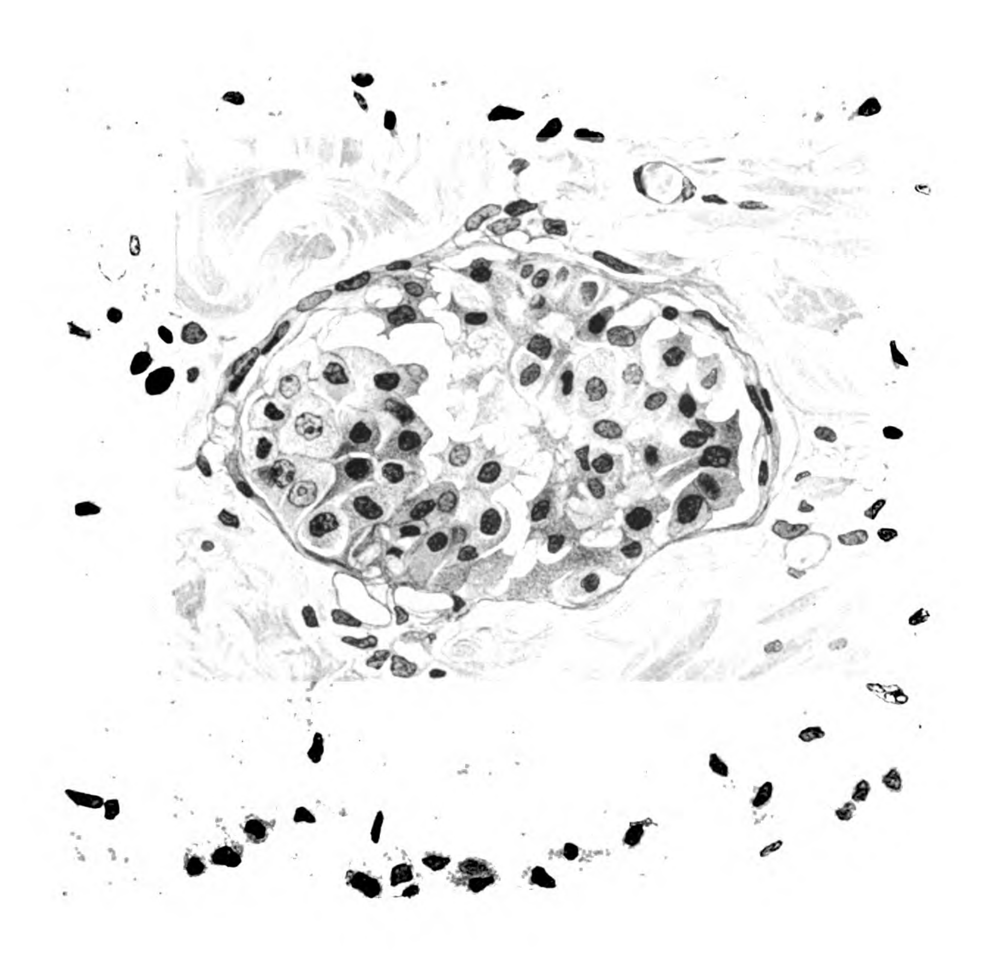
Möglichkeit, daß eine Verwechslung zwischen kleinen Fibromen und Karzinomen der Vagina eintreten kann, weist Sellheim[1]) hin, der in der gleichen Arbeit Lymphbahninfarkte der Schleimhaut beschreibt. Wie leicht irrtümlicherweise kleine kutane Karzinome zur Annahme eines Impfkarzinoms Veranlassung geben können, falls mikroskopisch nicht exakt untersucht wird, zeigt Petersen (43) in einer interessanten Abhandlung.

Zum Schlusse sei es mir gestattet, Herrn Geheimrat Lesser meinen Dank auszusprechen für die günstige Arbeitsmöglichkeit im Laboratorium seines Instituts und Herrn Privatdozenten Dr. G. Arndt für die Anregung zu dieser Publikation und seine freundlichst erteilten Ratschläge.

Die Erklärung der Abbildung auf Taf. XIX ist dem Texte zu entnehmen.

---

[1]) Sellheim 1895. Inaugural-Diss. Freiburg.



Kaufmann-Wolf: Karzinommetastasen.

Aus der IV. Abteilung des Kommunehospitals und dem dermatologischen Laboratorium der Universität in Kopenhagen.
(Oberarzt Dr. C. Rasch, ehem. Direktor der Abteilung.)

Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

Von

Privatdozent Dr. **Poul Haslund.**

(Hiezu Taf. XX—XXXII.)

(Schluß.)

Die Gefäßhaut.

Es wurde schon gesagt, daß notwendigerweise eine Wechselwirkung zwischen Epidermis und Korium bestehen muß, weil dieses die Ernährung jener besorgt, und anderseits das Wachstum des Epithels auf die obersten Bindegewebsschichten umformend einwirkt. Die Übergangsschichten machen eine physiologische Einheit aus, den Papillarkörper, und ein pathologischer Prozeß in der einen Schichte muß notwendigerweise auch eine Reaktion der anderen zur Folge haben. Es ist deshalb nur zu erwarten, daß wir bei Psoriasis nicht die Veränderungen auf die Epidermis allein begrenzt finden, sondern daß auch das Korium Symptome eines Krankheitsprozesses aufweist, wobei dieser nun entweder als das Primäre betrachtet werden muß. also als Ursache der Störungen in der Oberhaut, die wir soeben kennen gelernt haben, oder nur als deren Folge. Und wir haben ja auch schon im Exsudat im Epithel zweifellos Spuren einer Veränderung angetroffen, mit der wir nun nähere Bekanntschaft schließen wollen. Aber ebensowohl werden wir selbstverständlich Veränderungen im Korium treffen, welche direkt von jenen des Epithels abhängig sind, wo die Einwirkung also wirklich auf den ersten Blick eine gegenseitige ist. Dies gilt vor allem von der



Form der Papillen.

Von mehreren Seiten ist früher darüber gestritten worden, ob die Papillen bei Psoriasis verlängert sind oder nicht. Einige, wie z. B. Neumann und Kopytowski, geben einfach an, daß sie bedeutend länger als normal sind, bis zu 12—15 mal so lang und führen dies als etwas für die Krankheit sehr Charakteristisches an. Andere leugnen, daß überhaupt eine wirkliche Verlängerung stattfindet. Daß eine relative Verlängerung stattfindet, darüber dürften in Wirklichkeit keine verschiedenen Meinungen herrschen. Diese ist eine einfache Folge der Akanthose, die ja doch von allen Autoren zu den Hauptveränderungen bei Psoriasis gerechnet wird.

Schon Auspitz (90) hat uns gelehrt, wie der Papillarkörper erst durch das zunehmende Wachstum des Epithels geformt wird. Später hat Unna (103) eine ganz ähnliche Anschauung geltend gemacht. Auch er schreibt dem Epithel eine aktive Rolle bei der Bildung des Papillarkörpers zu, während er jedoch einen gewissen passiven Widerstand seitens des Bindegewebes an gewissen Punkten für mitbestimmend für dessen Form hält. Und diese Auffassung des aktiven Hinabdrängens des Epithels in die Kutis bei der Entwicklung der Bindegewebspapillen ist wohl jetzt als allgemein angenommen zu betrachten, ohne daß wir hier nähere Rechenschaft von ihrer Berechtigung abzulegen brauchen.

Wenn aber die Epithelfortsätze unter pathologischen Zuständen noch mehr verlängert werden, müssen selbstverständlich auch die Papillen an der entsprechenden Stelle gleichzeitig länger als normal werden. Auspitzs kräftige Warnungen gegen den Mißbrauch solcher fast stehender Ausdrücke wie: „die Papillen sind bedeutend verlängert“ oder „vergrößert“ müssen dann sicher in der Beleuchtung der von ihm verfochtenen Auffassung gesehen werden, nach welcher eine augenscheinliche Zunahme der Länge der Papillen gewöhnlich nur eine passive Folge des Wachstums des Epithels ist. Ganz gewiß ist eine wirkliche, aktive Verlängerung der Papillen durch Einwachsen von jungem, neu gebildeten Bindegewebe ins Epithel ein bedeutend seltener vorkommendes Phänomen. Bei Psoriasis wird man jedoch, wie wir sehen werden, auch auf diese Möglichkeit stoßen können.

Die Akanthose, die bei dieser Krankheit gewöhnlich sehr hervortretend ist und sich, wie wir wissen, vorwiegend auf die Epithelfortsätze beschränkt, während die suprapapillaren Schichten im Gegenteil häufig der Sitz einer leichteren oder stärkeren Atrophie sind, hat deshalb eine oft überaus bedeutende, passive Verlängerung der Papillen zur Folge. Und doch treffen wir niemals solche übertriebene Größen, wie sie von Neumann beschrieben werden. Gleichwie die der Retefortsätze, reicht die Länge der Papillen sehr selten über das 6- oder 7fache des Normalen hinaus. Und gewöhnlich ist die Vergrößerung bedeutend geringer. Durchgehends muß man sagen, daß die Form der Papillen derjenigen der Retefortsätze entspricht, wenn auch betreffs der zentralen Partien, in den nur etwas älteren Effloreszenzen mit der Einschränkung,



daß die Papillen oft einen etwas schlankeren Eindruck als die Fortsätze machen.

Im großen und ganzen wechselt die Form also sehr. Bald treffen wir lange und schmale, zylindrische oder, durch Anschwellung an der Spitze, mehr oder weniger keulen- oder kolbenförmige, zu Zeiten sogar fadenförmige Papillen. Bald ist die Form breiter, die Spitze gleichmäßig abgerundet, bisweilen fast halbkugelförmig gewölbt. Die Breite kann ebenso groß sein wie die Länge oder sogar das Übergewicht über diese bekommen, wie dies nicht selten in jungen Effloreszenzen gesehen wird. Aber solche breiteren Papillen können auch an der Spitze gespalten werden durch Auswachsen kurzer, schlanker Epithelfortsätze, wodurch Zwillingspapillen entstehen, sowie wir früher Fortsätze sahen, die von kurzen, oft stark zugespitzten, schlanken, pfahlförmigen Papillen gespalten wurden. Und schließlich treffen wir unter den plattenförmigen Verdickungen des Epithels ganz rudimentäre Papillen, in Form kurzer, stumpfer Kegel oder flach bogenförmiger Ausbauchungen, die kaum den Namen Papillen verdienen.

Bisweilen ist eine einzelne Form auf größeren Strecken vorherrschend. Dies ist u. a. in älteren und ganz alten Effloreszenzen der Fall, wo lange, schmale Papillen oft die Retefortsätze gleich Zwischenräumen zwischen den Zähnen in einem Kamm trennen. Aber überall, wo der Prozeß in stärkerer Wirksamkeit ist, wo die Akanthose das Epithel ungleich ins Bindegewebe vorschiebt und das Exsudat das Epithel überschwemmt und Unruhe in dessen Entwicklung bringt, da hört auch jede Ordnung der Papillen in Form und Länge auf. Dies ist in allen frischen Effloreszenzen der Fall, aber auch in älteren stößt man immer wieder auf Partien, wo diese Veränderungen sich mit jenen im Epithel vereinen und den Eindruck einer augenblicklich stärkeren Intensität des Krankheitsprozesses hervorbringen. Hier wechseln lange Papillen mit kürzeren — schlankere, zugespitzte mit breit abgerundeten. Und hier treffen wir auch Stellen, wo das Bindegewebe wirklich proliferiert, wo die Papillenspitzen sich auf Kosten des Epithels zur Oberfläche hervordrängen — hier werden nicht nur relativ verlängerte Papillen gefunden. Aber die diesbezügliche nähere Besprechung muß aufgeschoben werden, bis wir andere Veränderungen untersucht haben, welche an diesen aktiven Prozeß im Bindegewebe geknüpft sind.

Wir haben gesehen, wie sich an die Veränderungen, welche eine Folge der Reaktion der Oberhaut gegen schädliche Einwirkungen (die Parakeratose und die Akanthose) sind, eine Exsudation anschließt, serös oder zellular, die nicht geringere Bedeutung für das Aussehen des Epithels bekommt. Dieses Exsudat stammt vom Bindegewebe, und wir müssen daher notwendigerweise erwarten, ganz ähnliche Veränderungen hier zu finden, von wo die Invasion ins Epithel vor sich gehen kann,



gleichmäßig oder ruckweise. Das Bindegewebe trägt denn auch deutliche Spuren eines solchen Exsudationsprozesses und ist der Sitz sowohl eines Ödems als einer Zellinfiltration.

Das Ödem

ist wie im Epithel in hohem Grade unregelmäßig, bald sehr reichlich, bald nur spärlich, oder auf einzelne Partien der Effloreszenz beschränkt. Vor allem zeigt es sich in den Papillen; die Bindegewebsfibrillen werden auseinander gesprengt, und die Struktur lockert sich. In den höchsten Graden ist das Bindegewebe nur repräsentiert durch äußerst dünne, zarte und blasse Fibrillen mit wenigen Kernen, zusammengefügt zu einen außerordentlich losen und weitmaschigen, unregelmäßigen Flechtwerk (Fig. 16). Bisweilen ist die Struktur nach der Peripherie zu an der Grenze zum Epithel doch etwas dichter, aber anderseits dann im Zentrum fast ganz ausgelöscht. Oft sehen wir das Ödem sich mehr um die Gefäße unten an der Basis der Papillen sammeln und von hier läßt es sich dann mehr oder weniger deutlich bis in die subpapillaren Schichten verfolgen.

In diesen tritt es ausschließlich an die Gefäße gebunden auf. In größerer oder geringerer Ausdehnung von den Gefäßwänden, bisweilen nur längs denselben als dünne Scheiden, finden wir dann das Bindegewebe von dem ausgetretenen serösen Exsudat gelockert, ganz ebenso wie in den Papillen. Häufig stößt man auf mehrere kleine Gefäße, eingeschlossen in eine derartige blasse, feingefaserte und großmaschige Partie des Bindegewebes. Das perivaskuläre Ödem sehen wir sowohl um die kleinen Arterien als um die Venen, vorwiegend wohl um die letzteren. Aber es ist fast niemals gleichmäßig stark um alle Gefäße an derselben Stelle und um viele derselben kann es ganz fehlen. In selteneren Fällen können die allerobersten Schichten des Bindegewebes, gerade oben unter den Retefortsätzen, der Sitz eines mehr diffusen Ödems sein, bisweilen gleichzeitig unter Bildung recht regelmäßiger, langgestreckter Hohlräume, an denen sich eine mehr oder weniger zusammenhängende Auskleidung flacher, endothelartiger Zellen unterscheiden läßt. Derart leicht erweiterte Lymphspalten finden sich auch ab und zu um die Spitze der Epithelfortsätze, gleichsam diese vom Bindegewebe trennend.

Das Ödem gehört natürlich vor allem den akuten Stadien an, oft — jedenfalls bei kleineren Effloreszenzen — dem Zentrum mehr als der Peripherie, läßt sich jedoch häufig ganz hinaus bis zu der äußersten Grenze verfolgen. Es fehlt niemals ganz, kann aber zeitweise auf längere Strecken nur sehr wenig hervortreten. In gleicher Weise findet es sich in dem subpapillaren Bindegewebe; hier läßt sich stellenweise ein perivaskuläres Ödem, sogar im höchsten Grade, um die meisten der



Gefäße auf einer einzelnen Partie finden, während es direkt nebenan nur schwach ausgeprägt und vielleicht nur um eine einzelne kleine Vene zu beobachten ist.

Überall wo der Prozeß zur Ruhe gekommen oder im Rückgang ist, scheint das Ödem recht schnell zu verschwinden, vor allem aus den Papillen, weniger aus der Umgebung der unterliegenden Gefäße. Es ist, als wenn hier noch eine Zeit lang eine Gleichgewichtsstörung in der Exsudation um die Gefäße bestehen bliebe, von der aus das Epithel jederzeit wiederum überschwemmt werden kann. In alten, stabilen Plaques dagegen wird recht häufig ein sehr ausgebreitetes Ödem sowohl in den Papillen als in dem subpapillaren Gewebe — am deutlichsten in letzterem — vorgefunden. Jedoch erreicht es selten einen bedeutenderen Grad, es trägt nur dazu bei, der ganzen Effloreszenz ein gewisses sukkulentes Aussehen zu geben.

Die seröse Exsudation um die Gefäße im subpapillaren Bindegewebe und das in der Regel etwas diffusere Ödem in den Papillen ist keineswegs immer in gleichem Grade entwickelt. Die Beurteilung wird übrigens nicht so selten durch das gleichzeitig vorhandene zellulare Exsudat erschwert, das bisweilen das Ödem entweder in den Papillen oder in den tieferen Schichten ganz maskieren kann.

Dies wird auch nur sehr spärlich und kurzgefaßt in der Literatur besprochen. Bosellini hebt es besonders hervor. Sellei erwähnt einmal, daß die Papillen nur selten ödematös sind. Ein fibrinöses Exsudat habe ich niemals, ebensowenig wie Mantegazza, nachweisen können; die einzigen, welche etwas derartiges erwähnen, sind Kopytowski und Bosellini.

In der Regel ist die Exsudation auf das Bindegewebe um das oberste horizontale Gefäßnetz und was oberhalb liegt, beschränkt. Aber bisweilen läßt sich hie und da, in größeren und älteren Effloreszenzen sehen, wie das Ödem einzelnen größeren Gefäßen entlang in die Tiefe folgt; es reicht jedoch niemals ganz in die Subkutis hinab. Auch wird man in selteneren Fällen ein Haar auf einer kürzeren Strecke umgeben von einer Kappe aufgehellten, serös infiltrierten Bindegewebes finden können, und dasselbe wird noch häufiger bei den Schweißdrüsenknäueln, welche höher oben in der Kutis sitzen, der Fall sein.

Die Zellinfiltration.

Das Ödem, das, wie erwähnt, ganz bedeutende Grade erreichen kann, wird immer von einer zellularen Infiltration im Bindegewebe begleitet, die früher in hohem Grade das Interesse erregte, und die auch den Veränderungen hier vorwiegend ihren Charakter verleiht.

Gleichwie das seröse Infiltrat ist das zelluläre in den subpapillaren Schichten im Wesentlichen und häufig ausschließlich an die Gefäße geknüpft. In ihren schwächsten Graden zeigt sich die Infiltration nur als eine geringe und zerstreute Zellenansammlung in den Maschen des ödematösen Bindegewebes. Häufiger sieht man jedoch die Zellen recht dicht zusammengepackt, wie eine dickere oder dünnere Scheide die Gefäße auf kürzerer oder längerer Strecke in ihrem gewundenen Verlauf umschließen, während das Ödem sich gleichzeitig weiter hinaus in die Peripherie erstreckt. Hierdurch werden die Konturen der Gefäße geradezu unterstrichen, man folgt ihren Teilungen, wo die Infiltration oft kleine knotenförmige Schwellungen bildet. Anderenteils ist die Infiltration in außerordentlich vielen Fällen eine sehr bedeutende, wenn auch nicht überall, so doch stellenweise oder auch auf größeren Strecken. Und hierdurch wird das Bild auf sehr viele Arten variiert.

Beständig an die Gefäße geknüpft, präsentieren sich die Infiltrate dann als dicke Kappen, außen um diese herum sich als breite Züge unter die Papillen erstreckend (Fig. 17). Oder es bilden sich — wo die Gefäße in der Quere getroffen sind — große, runde, ovale oder mehr unregelmäßig begrenzte Anhäufungen. Oft sind die Zellen in diesen Haufen ganz dicht zusammengestaut und verdecken jegliche Struktur. Andere Male finden wir nur eine mehr diffuse Infiltration in dem ödematösen Maschenwerk um das Gefäß. Selbst wo die Form am regelmäßigsten ist, verliert sich die Infiltration doch gleichmäßig und gewöhnlich sehr schnell in der Umgebung ohne scharfe Abgrenzung. Um die kleinen Gefäße fließen die Zellenanhäufungen nicht selten zusammen, so daß in denselben wohl zwei und drei, vielleicht noch mehr Gefäßlichtungen angetroffen werden.

Auf diese Weise lassen sich in frischen Fällen im Zentrum, wo sich der Prozeß schnell und mit größter Kraft entwickelt hat, bedeutend größere Infiltrate antreffen, die vielleicht nicht ganz zusammenfließen, aber dicht beisammen stehen, so daß man eher den Eindruck einer diffusen Zellinfiltration im Bindegewebe bekommt (siehe Fig. 20). Hierzu trägt auch bei, daß dieses selbst in solchen Fällen, wo Ödem und zellulare Exsudation um die Gefäße höhere Grade erreicht, hierauf durch eine zu Zeiten ganz ansehnliche Zunahme fixer Zellen reagiert. Die perivaskuläre Infiltration erstreckt sich bisweilen, gleichwie das Ödem, etwas in die Tiefe, den mehr oder weniger senkrecht verlaufenden, etwas größeren Gefäßen entlang. Aber auch diese reicht nicht hinab bis zum subkutanen Bindegewebe, und immer nur an ganz vereinzelten Punkten ver-



läßt die Infiltration die obersten Schichten des Korium. Die Exsudation geschieht zuvörderst von den Hautvenen und den ganz kleinen Gefäßen vorwiegend kapillären Charakters aus, aber auch um kleine Arterien läßt sich eine, im großen und ganzen jedoch nur wenig hervortretende Zellinfiltration finden. Nur wird eine solche niemals um alle Gefäße in demselben Gebiet auf einmal gefunden, selbst wenn sie noch so stark ausgesprochen ist. Die Infiltration ist jedoch nicht an die Gefäße der subpapillaren Schichten gebunden, wo sie übrigens, wie wir später sehen werden, nicht ihren Ausgang nimmt, wenn sie auch sehr schnell hier hinabreicht.

Auch das Bindegewebe der Papillen ist infiltriert. In etlichen Fällen ist die Exsudation ebenfalls hier auf die nächste Nähe der Gefäße beschränkt, mitunter nur auf den einen senkrechten Zweig der Gefäßschlinge, andere Male ganz deutlich um beide Zweige. Und viele Male lassen sich die Infiltrate von den Papillen längs der Gefäße hinab in die subpapillare Schicht verfolgen. Noch häufiger ist die Zellinfiltration hier diffus, verbreitet sich gleichmäßig durch das Stroma von der Gefäßwand zum Epithel, während die Zellen des Bindegewebes gleichzeitig mehr oder weniger lebhaft proliferieren, so daß sowohl das Ödem als die Gewebstruktur ganz überschattet werden können. Es lassen sich nur mit Mühe die einzelnen feinen Bindegewebefasern zwischen den Zellen erkennen.

Übrigens tritt diese diffuse Infiltration nicht immer gleich stark innerhalb der ganzen Papille auf. Viele Male tritt sie am stärksten in den Papillenspitzen hervor, kann hier die Gefäßschlinge ganz decken und ist oft ausschließlich auf diese beschränkt. An anderen Stellen sind die Zellen am stärksten an der Basis der Papille angesammelt, treten vielleicht nur hier um die Gefäße auf, während die Spitze ganz oder verhältnismäßig frei von Infiltration ist. Man könnte sich denken, die Infiltration stände gleichsam im Begriffe sich von der Papille zurückzuziehen, um im nächsten Augenblick ausschließlich um die Gefäße des subpapillaren Bindegewebes angetroffen zu werden. In dem Falle müßte man erwarten, nicht immer eine Übereinstimmung zwischen dem Grad der Infiltration in den Papillen und in der subpapillaren Schicht zu finden.

Und so ist es in Wirklichkeit auch. Während akuter Stadien, in nicht allzu kleinen Effloreszenzen, wird man zwar immer an beiden Stellen auf eine bedeutende Infiltration stoßen, die jedoch oft, durch den mehr beschränkten Raum, in der Papille einen mächtigeren Eindruck macht. Ist der Prozeß dahingegen überall oder an einzelnen Stellen zur Ruhe gekommen, so hat die Infiltration in der Regel größeres Übergewicht unter als in den Papillen, und sie kann an erstgenannter Stelle noch recht hervortretend sein, während sie in diesen ganz verschwunden oder nur andeutungsweise vorhanden ist. Anderseits sehen wir auch Fälle, wo die Exsudation um die subpapillaren Gefäße äußerst spärlich ist, wo dagegen die Papillen eine deutliche Infiltration aufweisen. In der Regel sind dies Flecken älteren Datums mit starker und regelmäßiger Verdickung



des Epithels, wo der Krankheitsprozeß allem Anscheine nach ganz gleichmäßig ist und, wenigstens für den Augenblick, auf keinem Punkte Zeichen einer auflodernden Intensität aufweist. Solche Fälle entsprechen den alten Plaques, die wir klinisch „infiltriert" nennen. Auch in diesen kann zu anderen Zeiten die Zellinfiltration in der subpapillaren Schicht bedeutend stärker hervortretend sein, sie ist aber niemals diffus. Auch hier zeigt es sich, daß es weit mehr als das Exsudat, der hohe Grad von Akanthose im Epithel ist, der im Gefühl den Eindruck „Infiltration" erzeugt.

Indessen braucht ein derart gleichmäßiger Zustand, der diese alten Psoriasisflecken charakterisiert, keineswegs gleichartig durch den ganzen Flecken aufzutreten. Er kann plötzlich von lebhafterer Exsudation abgelöst werden oder andererseits mehr zur Ruhe kommen. Überhaupt kennzeichnet ein beständiger Wechsel, sowohl in dem gegenseitigen Verhalten der Lokalisationen als auch in der Intensität der Infiltration, auch diesen Prozeß gleichwie alle die früher geschilderten. Kurz gesagt, jede Möglichkeit zum Variieren innerhalb des gegebenen Rahmen ist vorhanden und eine weitere Beschreibung erscheint überflüssig, da man von den gegebenen Voraussetzungen ausgehend die wechselnden Bilder selbst leicht wird konstruieren können.

Wo der Prozeß längere Zeit hindurch Ruhe gehalten hat, kann die Infiltration sehr bedeutend abnehmen (Fig. 18, s. a. Fig. 2), und auch gegen die Peripherie der Effloreszenzen hin nimmt die Exsudation gleichmäßig und oft sehr schnell ab, sobald sich die erste stürmische Ausbreitung gelegt hat. Es scheint, als ob ein geringer Grad von Infiltration um die subpapillaren Gefäße, zerstreut und oft mit verhältnismäßig großen Zwischenräumen, sich gewöhnlich am längsten hielte. Oder plötzlich zeigt vielleicht ein ganz begrenzter lebhafterer Exsudationsprozeß, der sich ziemlich weit ins Gewebe hinab erstreckt haben kann, daß der Flecken doch noch nicht seine größte Ausdehnung erreicht hat. In allen größeren Effloreszenzen kann das Zentrum, jedenfalls zeitweise eine ganz ähnliche Abnahme in der Intensität der Exsudation aufweisen wie die, welche die Peripherie kennzeichnet, ja sogar in dem Grad, daß man auf die vollständige Ausheilung der zentralen Partien und auf die Bildung einer ringförmigen Effloreszenz schließen kann.

Aber auch das gegenseitige Verhältnis zwischen der Zelleninfiltration und dem Ödem ist einem ähnlichen Wechsel unterworfen. Es lassen sich ganze Effloreszenzen oder Partien in größeren finden, wo die seröse Exsudation mehr als die zelluläre hervortritt, entweder



überall oder nur in den Papillen oder, vielleicht seltener, in der subpapillaren Schichte. In anderen macht sich dagegen vorwiegend das zelluläre Exsudat geltend; und oft deckt dieses durch seine Reichlichkeit ein auch nicht geringes Ödem, das an anderen Punkten im Bindegewebe klar hervortreten kann oder seine Anwesenheit wenigstens in der stark auffallenden serösen Infiltration des Epithels zu erkennen gibt.

Beide Formen der Exsudation streben überall, wo der Prozeß in lebhafterer Wirksamkeit ist, gegen die Oberfläche. Es geht ein Strom sowohl serösen als zellularen Exsudats gegen das Epithel und in dieses hinein. Doch erfolgt dies nicht gleichmäßig, sondern in beständigen Vorstößen, bald nur an einem einzelnen Punkt, bald an vielen auf einmal; hört die Exsudation an einer Stelle auf, so fängt sie auf einer anderen an, um später vielleicht wiederum den Angriff an der ersten Stelle zu erneuern. Schon die Veränderungen im Epithel haben uns dies gelehrt, und der unregelmäßige Wechsel im Auftreten des Exsudates im Bindegewebe macht dies noch deutlicher. Aber dieses Vordrängen des serösen und zellulären Exsudats gegen das Epithel muß bis zu einem gewissen Grad dessen Wachstum hemmen können. Während ihrer allerfrühesten Stadien ist die Akanthose immer sehr wenig hervortretend, und wo der Prozeß ganz und gar einen sehr akuten Verlauf hat, wird sie niemals sehr stark. Aber ganz besonders übt die Exsudation ihre Wirkung auf das Epithel über den Papillenspitzen aus. Hier begegnet die Akanthose einem Widerstand, der zuvörderst zu einer Stockung in der gleichmäßigen Verdickung des Epithels an diesen Punkten führen kann, und später, unter Einfluß des abnormen, schnellen Verlaufs der Verhornung, zu einem geringeren oder höheren Grade von Atrophie führt.

Aber bisweilen hat die Exsudation vermittelst ihrer Heftigkeit eine vollständige Zerstörung der Struktur der Faserzellenschicht über der Papillenspitze zur Folge. Eine Welle von Serum und Wanderzellen stürzt durch die Spalten des Epithels und sprengt die Zellen auseinander. Es entsteht ein Chaos von Leukozyten und mehr und weniger vakuolisierten oder atrophischen Faserzellen. Die Grenze



zwischen Epidermis und Kutis wird verwischt (Fig. 15), und gleichzeitig drängt sich das Bindegewebe auf Kosten des zerstörten Epithels hervor. Proliferierte fixe Zellen von verschiedener Form sind zwischen den anderen zu sehen und äußerst feine Bindegewebsfasern lassen sich in der verwirrten Masse unterscheiden. Und wenn sich der Zellenstrom nach kurzer Zeit vielleicht wieder zurückgezogen hat, hat junges, neugebildetes Bindegewebe einen Teil des Platzes des Epithels eingenommen, die Papille ist größer geworden.

Nur auf diese Weise geschieht die wirkliche Verlängerung der Papillen, von der wir früher gehört haben. Aber sie kommt, wie gesagt, nicht besonders häufig vor, und nicht immer gerade an der Spitze der Papille; ab und zu kann man einen ganz ähnlichen Prozeß etwas seitwärts, sich schräge ins Epithel erstreckend, auf dem Übergang von den Retefortsätzen zu den suprapapillaren Schichten, sehen. Unna (106) beschreibt das Wachstum der Papillen auf dieselbe Weise, verneint aber, daß dies jemals bei Psoriasis so stattfindet. Denselben Prozeß muß offenbar Thin schon gesehen haben. Kromayer (34) meint, daß dies nur ein Ausdruck der Schwäche des neugebildeten Epithels ist; dieses kann nicht, wie Thin meint, durch seine Proliferation die Ursache einer scheinbaren Verlängerung der Papillen durch nachfolgendes Einwachsen von Bindegewebe sein. Verrotti meint dagegen, daß die Papillenverlängerung immer eine reelle ist und auf die hier geschilderte Weise auf Kosten des Epithels entsteht; sie ist das Resultat einer wechselseitigen Wirkung zwischen einer abbauenden und einer neubildenden Kraft.

Begegnet die Akanthose hier nur einem ganz lokalen Widerstande, aber einem Widerstande, der sich Punkt für Punkt durch eine längere oder kürzere Reihe von Papillen wiederholen kann oder, seltener, etwas mehr sporadisch ist, so scheint es andererseits, als ob der Infiltrationsprozeß im Bindegewebe von Anfang an ein ausgedehnteres und kräftigeres Hindernis für die gewöhnliche Verdickung des Epithels bei Psoriasis bilden kann. In einzelnen, ganz kleinen und ganz frischen Effloreszenzen kann nämlich jegliche Andeutung von Akanthose in der zentralen Partie fehlen. Kommen wir von der Peripherie, wo die Verlängerung der Retefortsätze augenscheinlich ist, so werden wir oft recht plötzlich diese vollständig aufhören sehen. Anstatt dessen wölbt sich das Bindegewebe, das dann hier sehr bedeutende Infiltrate aufweist, mehr und mehr kuppel-



förmig ins Epithel hinein. Oft hat dies eine vollständige Ausglättung des Papillenkörpers auf kürzerer oder längerer Strecke zur Folge; in der Regel sind die Retefortsätze jedoch noch bewahrt, jedenfalls nach den Seiten hinaus, sind aber kurz; ihre Form wechselt und ihr Abstand ist ungleich. Die ganze Veränderung, die bei der diffusen Verdünnung des Epithels in so scharfem Gegensatz zu dem steht, was wir sonst bei Psoriasis sehen, kann sich als eine einzelne, halbkugelförmig abgerundete „Papille" von phantastischen Dimensionen präsentieren. Aber sie kann sich auch, mit weniger regelmäßiger Begrenzung, über größere Partien des Zentrums erstrecken, entsprechend 5—6 oder mehreren hypertrophischen Epithelfortsätzen mit zwischenliegenden Papillen.

Es ist offenbar nur ganz vorübergehend ein stärkerer Widerstand, den das Bindegewebe auf diese Weise dem Vordrängen des Epithels entgegensetzt. Wenn das erste akute Stadium überwunden ist, und die Heftigkeit der Infiltration wiederum abgenommen hat, wird die fortdauernde Akanthose den Unterschied gegenüber der Umgebung schnell ausgleichen. Jedenfalls treffen wir niemals ähnliche Bilder in etwas älteren Effloreszenzen.

Die Zellinfiltration ist, wie schon erwähnt, von Anfang an an die Gefäße gebunden und hält sich gewöhnlich auf diese begrenzt, ausgenommen in den Papillen, wo sie überhaupt mehr mobil ist, und von wo der Strom schneller ins Epithel hineingelangt. Aber es kann auch vorkommen, daß die Anhäufungen sich hie und da um die Haare lagern, wie das Ödem. Bisweilen sehen wir nur eine leichte Zellenzunahme im Bindegewebe in der Nähe der Haarsäcke, aber manchmal werden doch auch hier recht bedeutende Infiltrate gefunden, die sich nur selten weiter in die Tiefe erstrecken und sozusagen niemals zum Bulbus des Haares hinabreichen. Ebenso läßt sich ab und zu etwas Infiltration um die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sehen, während sie fast niemals zu den Schweißdrüsenknäueln im Korium hinabreicht; und tritt sie schließlich hier auf, so beschränkt sie sich auf eine leichte Proliferation der Zellen in dem umgebenden ödematösen Bindegewebe, vermischt mit einer spärlichen Auswanderung weißer Blutkörperchen aus den Gefäßen. Es ist jedoch immer nur eine Ausnahme, wenn die Infiltration auf diese Weise an Haare und Schweißdrüsen geknüpft ist; den Eindruck einer besonderen Vorliebe für diese Lokalisation erhält man in keinem Falle und zu keinem Zeitpunkt.

Die Infiltrate sind, wo sie mehr begrenzt auftreten, wie dies in dem subpapillaren Bindegewebe die Hauptregel ist, vorwiegend aus recht gleichartigen Zellen aufgebaut. Diese sind durchweg ziemlich klein, mit einem regelmäßigen runden, kompakt gefärbten Kern umgeben von einem äußerst spärlichen, blassen Protoplasma. Aber neben diesen finden wir doch auch etwas größere, ebenfalls recht regelmäßige, runde Zellen mit etwas weniger intensiv gefärbten Kernen. Und zwischen diese „Rundzellen" mischen sich gelapptkernige oder mehrkernige Leukozyten in größerer oder geringerer Menge. Wo die Infiltration sehr dicht



ist, fallen sie weniger auf, aber an anderen Stellen sehen wir sie in sehr reichlicher Anzahl sowohl direkt um die Gefäße, als auch in größerem Abstand von denselben. Ganz besonders hervortretend werden sie in den Papillen, jedenfalls oben an deren Spitze, wo sie nicht selten sogar über die Rundzellen überwiegen. Hier sind sie oft genug auf Wanderung durch das Bindegewebe hinauf zum Epithel begriffen, indem der Kern sich in die Länge erstreckt, etwa parallel mit der Achse der Papille, und sich nur durch seine Größe und stärkere Färbung von den geschwollenen Bindegewebszellen, von ungefähr derselben Form, unterscheiden läßt.

Die Leukozyten und die Lymphozyten — denn hiezu ist wohl der größte Teil der „Rundzellen" zu rechnen — entstammen natürlich direkt den Gefäßen. Aber das Bindegewebe reagiert ja, wie wir gehört haben, auf die Infiltration und vor allen Dingen vielleicht auf das Ödem, mit Proliferation der ortsgebundenen Zellen. Zwischen den ausgewanderten Blutkörperchen finden wir deshalb, reichlicher oder spärlicher, Bindegewebszellen höchst verschiedener Form. Bald sind sie langgestreckt, schmal und stark gefärbt, spindel- oder fadenförmig. Noch häufiger ist eine blässere Type stark geschwollener, rundlicher oder ovaler Zellen. Und hierzwischen kommen leicht gekrümmte, winkelförmige oder polygonale Formen mit kürzeren oder längeren Ausläufern vor. Außerhalb der Infiltrate macht diese Proliferation oft das Bindegewebe zellreicher als normal und ganz besonders in den ödematösen Papillen. Die Proliferation kann, wie wir schon wissen. in den Papillenspitzen ausnahmsweise zu einer Neubildung von Bindegewebe führen, zumal dort, wo eine besonders lebhafte Exsudation zerstörend auf die Struktur des Epithels gewirkt hat.

Im übrigen sind es natürlich dieselben Formen von Exsudationszellen, die wir im Epithel anzutreffen erwarten müssen. Auf ihrem Weg hinauf durch dieses, wo sie sich den in verschiedenem Grad erweiterten Interzellularräumen anpassen müssen, wird der Typus der Wanderzellen indessen unkenntlich. Wo sie sich aber wiederum in Höhlungen in den obersten Epithelschichten sammeln, kann man sehen, daß es vor allem die polynukleären Zellen sind, die der Oberfläche zustreben. In bedeutend geringerer Anzahl werden auch die kleinen Rundzellen gefunden. Wo der Zellenreichtum größer wird, muß dies indessen auch in diesen Schichten wiederum die Form entgelten, und in den Schuppen wird sie oft fast unkenntlich. Man sieht in den „Hornabszessen" häufig nur eine zusammengepackte Masse stark gefärbter, flachgedrückter, zerbröckelter Kerne und minimale Kernreste. Aber in den untersten Hornschichten, wo die Austrocknung weniger vollständig ist, wo die Wanderzellen mehr vereinzelt vorkommen und zwischen den Lamellen eingeschlossen sind, lassen sich noch die eingeschrumpften Leukozyten erkennen.

Plasmazellen oder deren Vorstadien „Plasmatochterzellen" werden niemals in den Infiltraten gefunden. Die fixen Zellen des Bindegewebes sind vollständig normal, wo die Exsudation sie nicht in Proliferation



bringt. Mastzellen finden wir in verschiedener Menge in den verschiedenen Fällen im Korium, bisweilen recht spärlich, häufig ziemlich reichlich. Sie präsentieren sich in zwei Typen, teils als recht große und plumpe, grob gekörnte, runde oder ovale Zellen, teils als kleinere und schlankere, unregelmäßig eckige oder spindelförmig zugespitzte, mit langen, dünnen Ausläufern. Weder im Aussehen noch in der Form weichen sie indessen jemals von dem Normalen ab. Man kann sie hoch oben im Bindegewebe in den Papillenspitzen sehen, und sie fehlen nur dort, wo die Infiltration besonders dicht wird. Die ausgewanderten weißen Blutkörperchen verhalten sich ebenfalls in allem wie normale. Ab und zu stößt man auf eine eosinophile Zelle außerhalb der Gefäße, aber von einer Zunahme ihrer Anzahl ist nicht die Rede.

Ödem und Zelleninfiltration spielen in Wirklichkeit eine sehr hervortretende Rolle in den obersten Schichten des Korium und der Papillen bei Psoriasis, wenn auch ihr Grad, wie wiederholt gezeigt wurde, sehr wechselt. In frischen Fällen oft recht ansehnlich, in älteren und größeren Effloreszenzen bisweilen kaum beachtungswert, ist die Exsudation doch alles in allem ein Faktor, der nicht übersehen werden kann, und der allein den ganz entsprechenden Prozeß im Epithel erklärt. Alle Autoren, selbst wenn sie dem Epithel keine Aufmerksamkeit geschenkt haben, geben denn auch ein einigermaßen entsprechendes Bild der Infiltration in den obersten Bindegewebsschichten; nur bekommt man, so wenig wie bei der Beschreibung der übrigen Veränderungen bei Psoriasis, einen deutlichen Eindruck von deren beständigen Wechsel. Es scheint fast im Laufe der Zeiten eine stehende Anschauung geworden zu sein, daß die Infiltration in ganz frühzeitigen Stadien sehr gering ist, mit dem Alter zunimmt und nur in alten Effloreszenzen bedeutendere Grade erreicht.

Dies stimmt nicht ganz mit der oben gegebenen Beschreibung. Selbst in alten Psoriasisplaques kann die Exsudation sehr wenig hervortretend sein, und überall, wo der Prozeß in lebhafterer Tätigkeit ist, also vor allem in frischen Fällen, wird gerade die erhöhte Auswanderung und Ansammlung von Zellen im Bindegewebe ein Zeichen hierfür. Ganz gewiß ist dies nur selten überall der Fall. Aber wenn der Prozeß einige Zeit bestanden hat, wenn erhöhte Intensität und verhältnismäßige Ruhe einander einige Male auf demselben Punkt oder von Ort zu Ort den ganzen Flecken hindurch abgelöst haben, wird in



der Regel ein mehr stabiles Infiltrat in größerer oder geringerer Ausdehnung um die Gefäße in der subpapillaren Schicht gebildet sein. Und dies kann immerhin für denjenigen, der mit dem Verlaufe des Prozesses nicht vertraut ist, die Vorstellung hervorrufen, daß die Exsudation in älteren Effloreszenzen erhöht ist.

Durchgehends scheinen die Verfasser den Eindruck einer „mäßigen" Zelleninfiltration bei Psoriasis gehabt zu haben. Was hierüber hinausgeht, wird häufig als auf zufällige Einwirkungen beruhend betrachtet, als sekundär nach Ekzematisation, Kratzen u. dergl. Selbstverständlich läßt es sich nicht leugnen, daß derartige Verhältnisse die im voraus bestehende Infiltration erhöhen können. Aber mir scheint, diese ist auch ohnedies oft recht bedeutend, der starken Entzündung im Epithel entsprechend, überall dort, wo die Krankheit mit erhöhter Intensität verläuft. Andererseits erreicht die Exsudation, wie schon hervorgehoben, niemals solche Grade, daß sie allein eine auch klinisch nachweisbare Infiltration bedingen würde.

Schon Neumann bespricht große Zellinfiltrate in den Papillen und weiter hinab im Korium, jedoch niemals in dessen tiefster Schicht und dem subkutanen Gewebe; nur zwei Male fand er sie um Schweißdrüsenknäuel gelagert. Später erwähnt Schütz, daß die Bindegewebsbündel in der subpapillaren Schicht von häufig mächtigen Zellenzügen auseinander gesprengt sind. Kromayer findet, daß die Infiltration je nach der Akuität, Intensität und Dauer des Prozesses wechselt, bald ist sie überwiegend in den Papillen, bald ziemlich gleichmäßig in der ganzen Gefäßhaut, bald, und am häufigsten, umgibt sie nur die Gefäße, und dies umso hervortretender, je jünger die Effloreszenz ist. Aber K. betont ausdrücklich — und Sellei schließt sich ihm später an — daß die Infiltration niemals so stark wird, daß man den Eindruck von Suppuration oder Granulationsbildung bekommt, und daß gerade dies für die Psoriasis sehr charakteristisch ist. Radcliffe Crocker hat meistens nur Infiltration in der oberen Hälfte des Korium gefunden, aber sie kann Haarfollikeln und Schweißdrüsen in die tieferen Schichten folgen.

Einzelne andere Untersucher, die in der Psoriasis ein rein epitheliales Leiden sehen, rechnen kaum mit diesem Infiltrationsprozeß im Bindegewebe. Audry z. B. will die Veränderung am liebsten als ganz sekundär betrachten; die perivaskuläre Infiltration kann in jungen Papeln auf ganz vereinzelte Papillen begrenzt sein; um Schweiß- und Talgdrüsen und ebenfalls um die Haarfollikel ist sie ganz exzeptionell. Einen ähnlichen Standpunkt vertreten Brocq und Darier. Unna betrachtet die Infiltration, die vorwiegend an Gefäße und Schweißdrüsen geknüpft ist, als ein Resultat der Vermehrung und Schwellung der Bindegewebszellen; Leuko-



zytenauswanderung gehört eigentlich nicht mit zum Bilde, wird aber doch hie und da in den Papillen angetroffen, während eine reichlichere Leukozyteninfiltration den Übergang zu dem psoriatiformen Ekzem bezeichnet. Dem schließt sich Bosellini an, für den die von anderen beschriebene Infiltration kleiner Rundzellen mehr anscheinend als wirklich wird; dagegen werden hie und da in den Papillen, besonders nach oben zur Spitze mono- und polynukleäre Leukozyten gefunden, und B. hebt hervor, daß diese Auswanderungen periodisch vor sich zu gehen scheinen.

Die meisten sprechen nur über Lymphozyten- oder Rundzelleninfiltration. Die polynukleären Leukozyten, die doch, vor allem in den Papillen, in nicht geringer Menge gefunden werden, haben weniger Aufmerksamkeit erweckt; nur Kromayer findet sie besonders reichlich u. zw. desto mehr, je jünger, intensiver und akuter der Prozeß verläuft. Sellei bemerkt, daß je älter die Entzündung ist, desto mehr die Leukozyten in den Hintergrund treten, und an ihrer Stelle treten Lymphozyten auf. Sabouraud findet, jedenfalls im Epithel, die gelapptkernigen Blutkörperchen in der Überzahl vorhanden. Verrotti und Pinkus sprechen beständig von Lymphozyten im Bindegewebe, aber von Leukozyten im Epithel und der Hornschicht. Die Infiltrate bestehen nach Macleod aus polynukleären Leukozyten und Haufen mononukleärer Zellen, deren Herkunft nicht bekannt ist; es sind entweder Lymphozyten oder junge Bindegewebszellen von den Gefäßwänden oder den Bindegewebsbündeln stammend. Dagegen findet Jarisch nur einkernige Rundzellen.

Audry betrachtet die Anzahl der Mastzellen als erhöht bei Psoriasis, ebenso Bosellini, während Schütz diese Zellen nur äußerst selten gefunden hat, und Mantegazza behauptet schlechthin, daß sie vollständig fehlen. Ehrmann, einer der wenigen, die sich hierüber äußern, hat, ebenso wie ich, Plasmazellen in den Infiltraten niemals finden können. Unna scheint sie dahingegen, wenn auch äußerst selten und vereinzelt gesehen zu haben. Alleinstehend ist Schützs Angabe; das Exsudat, das er übrigens bedeutend häufiger um die Lymphgefäße als um die Blutgefäße findet, sollte hiernach aus runden Wanderzellen, langgezogenen Bindegewebszellen und blassen, ovalen, fein granulierten kleinen Plasmazellen bestehen, während eine „sogenannte Kleinzelleninfiltration" gar nicht besteht. Kurioserweise erwähnt Sellei den Befund von Riesenzellen in der Kutis.

Die seröse und zellulare Exsudation in der Kutis wird von einer oft stark auffälligen

Gefäßerweiterung

begleitet. Diese betrifft ausschließlich die kleinen Hautgefäße kapillaren Charakters und die kleinen und mittelgroßen Venen in den subpapillaren Bindegewebeschichten, erstreckt sich nur seltener etwas mehr in die Tiefe. Die Arterien und die großen Gefäße in dem subkutanen Gewebe sind dagegen kaum erweitert.



In vielen Fällen macht sich die Erweiterung der Gefäße am stärksten in den Papillen geltend, und sie kann hier maximale Grade erreichen (siehe Fig. 19). Die Gefäßschlinge an ihrer Spitze kann sich auf den Schnitten als ein einziger großer, regelmäßig runder oder etwas uneben begrenzter Hohlraum präsentieren, der das Bindegewebe zur Seite drängt und nur durch eine ganz schmale Schicht desselben, die stellenweise schwer genug zu unterscheiden sein kann, von dem Epithel getrennt ist. Oder die Erweiterung breitet sich noch mehr aus, so daß der größte Teil der Papille von einer mächtigen, langgestreckten, blutgefüllten Lücke, mit spärlichen Resten eines ödematösen Bindegewebes eingenommen wird. Dies gehört jedoch zu den Seltenheiten und wird nur vereinzelt vorkommend oder in einer kurzen Reihe von Papillen gefunden.

In der Regel sieht man in der Papillenspitze, bisweilen ganz oben unter dem Epithel, bisweilen etwas mehr unten und nach der einen Seite hin, einen einzelnen Querschnitt eines etwas weniger erweiterten Gefäßes oder 2—3 nicht immer ganz gleichmäßig große, ganz dichtliegende Querschnitte, die eine starke Windung des Gefäßes andeuten. Und in der Achse der Papille oder hinaus zur Seite sehen wir das zu- oder abführende Gefäß ebenfalls erweitert, bald überall gleichmäßig, bald mehr unregelmäßig geschwollen entweder an der Basis oder höher hinauf an der Spitze. In Papillen die nach unten eingeengt werden, kann ein derartig erweitertes Gefäß fast den „Hals" der ganzen Papille ausfüllen. Seltener scheinen beide Zweige der Gefäßschlinge gleichmäßig erweitert zu sein, so daß man zwei große parallele Gefäßlumina durch die Papille verlaufen sieht. Aber weil die Papillarschlinge deutlich erweitert ist, brauchen die Achsengefäße es nicht in auffallendem Grade zu sein und umgekehrt. Die Letzteren haben oft einen leicht welligen Verlauf, aber nur selten sind sie stärker gewunden, so daß man einen Querschnitt nach dem anderen in einer Reihe über einander zu sehen bekommt. Viele Male ist ihre Bahn dagegen auffallend gerade, ausgenommen ganz oben gegen die Spitze.

Diese Erweiterung der Papillargefäße läßt sich bisweilen ganz hinab in das subpapillare Bindegewebe verfolgen. Aber auch sonst macht sich hier oft eine sehr deutliche Erweiterung bemerkbar, bald nur von ganz kleinen Gefäßen, bald von mittelgroßen Venen, bald mehr gleichmäßig von allen Gefäßen. Sie kann, jedoch seltener, sehr bedeutende Grade erreichen und trifft in der Regel die Gefäße diffus, ab und zu jedoch als kürzere oder längere variköse Ausbuchtungen. Die Erweiterung der Subpapillargefäße fällt nicht immer mit einer entsprechenden in den Papillen zusammen. In der Regel ist sie etwas weniger auffallend, zu anderen Zeiten im Gegenteil bedeutend mehr hervortretend, kann aber auch an dieser oder jener Stelle ganz fehlen. Überhaupt ist sie einem ähnlichen Wechsel wie die Infiltration unterworfen, und sie kann teilweise unabhängig von dieser auftreten.

In ganz frischen Fällen fehlt sie vollständig, und lange treten sowohl Ödem und Zelleninfiltration viel stärker hervor als die Erweiterung der Gefäße, die einzelner Papillen vielleicht ausgenommen. Aber anderseits kann diese später an vielen Stellen ein Übergewicht bekommen. In der Regel tritt jedoch bei älteren Stadien die Gefäßerweiterung dort am stärksten hervor, wo gleichzeitig eine stärkere zellulare und ödematöse Exsudation eine lebhaftere Wirksamkeit des Prozesses bezeichnet, also oft vorwiegend in den zentralen Partien. Aber häufig sehen wir erweiterte Gefäße ganz bis hinaus zur Peripherie, selbst dort, wo die anderen Veränderungen in der Haut ganz oder teilweise zurücktreten, jedoch immer in abnehmendem Grad. Schon Robinson gibt an, daß man gelegentlich irgend ein Gefäß leicht erweitert finden kann sogar ganz außerhalb des hyperplastischen Rete Malpighii, was für ihn mit der Grenze der Effloreszenz gleichbedeutend ist.

Es scheint, als ob die Erweiterung, wenn sie erst erkennbar wird, sich schnell einigermaßen gleichmäßig über die ganze Effloreszenz verbreitet, bald nur in den Papillen, bald auch mehr in die Tiefe, um, wenn der Prozeß etwas zur Ruhe kommt, mehr auffallend oder allein nachweisbar zu werden — bis ein neuer Vorstoß des Exsudats gegen das Epithel wiederum die Papillargefäße zum Schwellen bringt. Aber in den einzelnen Fällen von Psoriasis ist der Grad der Gefäßerweiterung sehr verschieden. Durchgehends recht mäßig, kann er zu Zeiten, besonders in den Papillen, sehr bedeutend werden, zu anderen kaum nachweisbar sein.

Außer dieser mehr oder weniger deutlichen Erweiterung weisen die Gefäße bei Psoriasis keine wesentlichen Veränderungen auf. Nur in einzelnen Fällen, besonders in älteren und größeren Plaques, wird hie und da das Endothel etwas geschwollen gefunden; die Zellen sind größer, weniger abgeplattet, springen leicht in das Lumen der Gefäße hervor. Über ein solches Anschwellen der Endothelzellen wird auch von Kopytowski, Audry, Bosellini, Brimacombe berichtet. Aber von einer Zunahme der Anzahl der Gefäße ist nicht die Rede. Es ist ein ödematöser Zustand, kein Zeichen einer Proliferation. Und von einer Verdickung der Gefäßwand wird niemals die Rede. Früher hat Neumann eine deutliche Proliferation des Endothels gefunden, welche zur Einengung des Lumens der Gefäße führen konnte. Die Gefäßwände findet er, jedenfalls in den Papillen, immer verdickt. Leloir und Vidal haben das Endothel der Arterien proliferiert gesehen. Auch Verrotti spricht von Schwellung und stellenweiser Proliferation des Endothels in den erweiterten Gefäßen.

Diese sind in der Regel zugleich stark blutgefüllt. Sowohl in den subpapillaren Schichten und ganz besonders in den Papillen sieht man oft das Lumen voll gepfropft mit roten Blutkörperchen, die fast die Wände zu sprengen scheinen. Dies geschieht jedoch sicher nur äußerst selten ohne eine von außen kommende Gewalt. Jedenfalls fand ich nur ein einziges Mal (Fall XV) eine kleine Gefäßberstung in einer Papillen-



spitze mit stellenweiser Infiltration roter Blutkörperchen in das ödematöse suprapapillare Epithel hinein, übrigens zusammen mit einer erhöhten Leukozyteneinwanderung. Die betreffende Papille war nur der Sitz einer leichteren Infiltration, aber eines deutlichen, wenn auch nicht besonders stark ausgesprochenen Ödems. Ich kann also nicht Robinson, Leloir et Vidal und Kopytowski beistimmen, wenn sie Blutungen im Bindegewebe als bei Psoriasis allgemein vorkommend annehmen. Und es wird dies auch nicht von anderen Autoren behauptet; nur Neumann erwähnt dies kurz.

Andere Male sehen wir wohl reichlich Blutkörperchen in den Gefäßen, aber sie liegen nicht so dicht zusammengepackt, und zwischen den roten finden wir dann auch weiße in größerer oder geringerer Anzahl. Vorwiegend sind es polynukleare Leukozyten; in geringerer Menge sieht man jedoch auch Lymphozyten, und in einzelnen Fällen können diese auch stärker hervortreten. Die Leukozyten werden hie und da auf Wanderung durch die Gefäßwand angetroffen, aber sie bilden niemals in dieser ein Infiltrat.

Die meisten Verfasser besprechen diese Gefäßerweiterung zusammen mit der Infiltration und heben gleichzeitig den mehr gewundenen Verlauf der Gefäße hervor. Dies Letztere ist sicher nach und nach ein stehender Ausdruck geworden, der aus früheren Zeiten stammt, da man die Schrumpfungsveränderungen bei der Präparation noch nicht so gut zu taxieren verstand. Jedenfalls habe ich nicht gefunden, daß die Windungen der Gefäße besonders auffallend wären, nicht einmal in den Papillen, wo sie, nach Unnas Angaben, zusammen mit der Verlängerung der Gefäßschlinge, sehr charakteristisch sein sollten. Gewöhnlich ist ihr Verlauf jedoch auch hier der geraden Linie so nahe wie möglich. Schütz findet die Gefäßerweiterung in den Papillen gering — hingegen oft ein zentrales, enorm erweitertes Lymphgefäß.

Für Unna ist die Gefäßerweiterung ein sehr wesentliches Moment im Bilde der Psoriasis und deren Abnahme kennzeichnet u. a. den Übergang zum Ekzem, für welchen U. ja beständig als Fürsprecher eintritt. Außer einer mittelstarken gewöhnlichen der Gefäße in der ganzen Papel, wird eine außerordentlich starke Erweiterung der „Venenwurzeln" von der nach unten gehenden Schlinge der Papillenkapillare bis zu den auffällig erweiterten Venen im obersten Gefäßnetz im Korium besprochen. Im untersten Gefäßnetz sollen sowohl Arterien wie Venen etwas erweitert, aber der Unterschied zwischen ihnen nicht so auffallend sein.

Ich habe von dieser Veränderung der Gefäße keinen so mächtigen Eindruck bekommen; oft handelt es sich in Wirklichkeit nur um ganz unbedeutende Gradunterschiede. Es erscheint mir passender, sich die Gefäßerweiterungen zu denken als eine der Exsudation ganz nebengeordnete Wirkung gemeinsamer Ursache, bald mehr, bald weniger deutlich, also nur ein Ausdruck für die auch klinisch nachweisbare Hyperämie. Auch Kromayer hat früher hierin eine genügende Erklärung gefunden. Und ich glaube fast, daß es die von



Unna angewendete Technik ist, die ihn dazu gebracht haben kann, auf diese Verhältnisse größeres Gewicht als notwendig zu legen. Bekanntlich benutzt Unna mit Vorliebe das Fixieren und Härten in absolutem Alkohol, teilweise eine unumgängliche Bedingung für seine vielen komplizierten Färbungsmethoden. Aber niemals habe ich die Gefäßerweiterungen so stark entwickelt gefunden, wie gerade in Präparaten, bei welchen ausschließlich absoluter Alkohol angewendet worden war. Es ließe sich ja denken, daß die stärkere Schrumpfung des Bindegewebes in diesem noch mehr erweiternd auf die mehr nachgeblichen Venenwände wirkt, während die Arterien mit ihrer stärker entwickelten und wohl auch stärker schrumpfenden Elastika größeren Widerstand leisten konnten.

Kuznitzky, für den die Hyperämie, wie früher für Wendel, das Primäre in der Pathogenese der Psoriasiseffloreszenz ist, erklärt das ganze Bild als einen angio-eretischen Prozeß, eine Folge der Irritation der Vasodilatatoren, wahrscheinlich funktioneller Natur. Ähnliche Anschauungen finden wir bei Polotebnoff.

Die seröse und zellulare Infiltration nebst der Gefäßerweiterung ist nur der Gesamtausdruck für einen Exsudationsprozeß im Korium, den die Veränderungen im Epithel sozusagen voraussetzen mußten. Und außer diesem gibt es überhaupt nichts Nennenswertes von Bedeutung für das Psoriasisbild.

Das **Bindegewebe** selbst leidet nur die schon erwähnten, von der Infiltration bedingten, leichten Veränderungen. Die Bündel werden von dem Ödem und den Zellenanhäufungen auseinander gesprengt oder in dünne Fibrillen aufgelöst. Und die fixen Zellen reagieren auf die Exsudation seitens der Gefäße durch eine lebhaftere proliferative Tätigkeit, die sich bald nur in den Infiltraten und deren nächsten Umgebungen zu erkennen gibt, bald — entsprechend dem mehr ausgebreiteten Ödem — sich auch auf größere Strecken nachweisen läßt. Aber hierüber hinaus geschieht nichts. Es kommt niemals zum Zerschmelzen des Bindegewebes, sowie auch nicht zu einer Verdichtung seiner Struktur. Und es ist mir niemals mittelst besonderer Färbereaktionen gelungen, Degenerationserscheinungen irgendwelcher Art zu entdecken. Das von Neumann und Schütz besprochene Anschwellen der Bindegewebsbündel erscheint mir nicht auffällig. Kromayer denkt sich eine aktive Wirksamkeit in der Gefäßhaut in der Form einer Verdickung durch Vergrößerung ihres feinen Bindegewebsfasernetzes, obwohl er keine Kernteilungsfiguren nachweisen konnte. Kopytowski findet sowohl das Bindegewebe wie das elastische Gewebe hypertrophisch. Und Giovanini spricht sogar von Sklerose.

Ganz auf gleicher Weise wie das Bindegewebe verhält sich **das elastische Gewebe.** Spärlich aber doch deutlich vorhanden in den Infiltrationen tritt es vollkommen normal in dem mehr oder weniger ödematösen



Bindegewebe auf. Es findet sich in feinster Verzweigung ganz oben in den Papillenspitzen direkt bis zur Epithelgrenze. Niemals ist von degenerativen Veränderungen die Rede.

Das subkutane Binde- und Fettgewebe ist ebenfalls in allen Beziehungen normal. Die Infiltration reicht niemals so weit in die Tiefe, die Gefäßerweiterung auch nicht. Jedenfalls kann man nur ausnahmsweise einer einzelnen erweiterten Vene so weit folgen, und wo der Kernreichtum vielleicht einmal etwas erhöht ist, beruht dies sicher auf zufälligen Einflüssen. In sehr stark ausgesprochenen Fällen meint Neumann, daß die Infiltration sich auch in diese tiefen Schichten der Haut erstreckt.

Die kleinen **Hautnerven**, die in den Schnitten in der Regel recht reichlich angetroffen werden, sind mir immer normal erschienen, soweit dies sich aus den allgemein angewendeten Präparationsmethoden schließen läßt. Aber auch in osmierten oder silberimprägnierten Schnitten habe ich nie etwas gefunden, was auf gröbere Veränderungen deuten ließe. Zu ähnlichen Resultaten kamen Neumann, Schütz, Kromayer und Mantegazza, während Kopytowski durchaus keine Nerven in 2000 Schnitten. entdecken konnte. Verrotti gibt an, daß die Nerven oft von Gefäßen mit sehr deutlichen und hypertrophischen Endothelkernen umgeben sind; außerdem zeigen sie stellenweise ein Verschwinden des Achsenzylinders. Bedeutend früher hat Rindfleisch perineuritische Veränderungen beschrieben. Ebenso Giovanini.

Die **Schweißdrüsen** sind auch vollständig normal. Im Korium lagern sich die Infiltrate hin und wieder um den Ausführungsgang, und die höher liegenden Knäuel können von einem ödematösen und etwas zellreicheren Bindegewebe umgeben sein. Aber eine Vorliebe für eine solche Lokalisierung zeigt die Exsudation absolut nicht, und sie erreicht hier niemals höhere Grade. Die Drüsenzellen sind immer vollaus normal, oder höchstens sehen einzelne hie und da leicht geschwollen aus. Verrotti findet durchwegs ähnliche Veränderungen, eher etwas stärker hervortretend; aber hieran schließt sich in den Knäueln eine ausgesprochene Proliferation des Epithels mit Einengung des Lumens. R. Crocker bespricht auch Zellproliferationen in den Schweißdrüsen, während Brimacombe sie eher als in einem atrophischen Zustand befindlich bezeichnet.

Haare kommen oft recht reichlich in den größeren Flecken vor, und bisweilen kann ein ganz kleiner, frischer Flecken von einem einzelnen Haar oder einer Haargruppe im Zentrum durchbohrt sein. Jedoch scheint dies eine rein zufällige Lokalisation zu sein; die Veränderungen sind nicht absolut stärker um das Haar als an anderen Punkten der Effloreszenz ausgesprochen. Die Krankheit ist in keinem Stadium besonders an die Haare geknüpft, und diese selbst werden nicht von ihr angegriffen.

Um die Haarscheide können Zelleninfiltration und Ödem sich in einzelnen Fällen anhäufen (siehe Fig. 7), bald spärlich, bald recht bedeutend, aber niemals mehr hervortretend als um die Gefäße an anderen Stellen im Bindegewebe. Und wiederholt sieht man den Haarfollikel, wie

dies auch eigentlich nur natürlich, an den Veränderungen teilnehmen, die sonst das Epithel der Umgebungen charakterisieren. Die Zellen können leicht ödematös und die Interzellularräume etwas erweitert sein. Leukozyten strömen hier hinein so gut wie an jedem anderen Punkt im Epithel. Abszesse können bis an das Haar heranreichen. Und bisweilen sieht man sie in der stark verdickten Hornschicht sich um die Ecke der Follikelmündung schmiegen und sich mehr oder weniger tief hinab in diese erstrecken. In einigen Fällen erscheint der Follikel dann etwas erweitert, und man kann sogar „die Hornabszesse" in diesen hineinragend finden, vielleicht ist ein einzelner kleinerer auch ganz in ihn eingeschlossen. Aber mit der Zeit rücken die Abszesse weiter hinaus zur Oberfläche und können sich schließlich in der Schuppe horizontal quer über die Mündung des „Trichters" legen (Fig. 9). Alles dies berührt sozusagen gar nicht den Haarfollikel und noch weniger das Haar; es ist derselbe Prozeß, den wir überall im Epithel bei Psoriasis antreffen, und der hier zufällig lokalisiert wird.

Neumann findet, im Gegensatz zu Obenstehendem, bedeutend stärker ausgeprägte Veränderungen im Drüsenapparat der Haut. Die Zellen in den Schweißdrüsen und Haarsäcken sind bedeutend vermehrt, die Mündungen von verhornten Zellen angefüllt, die Schweißdrüsenausführungsgänge erweitert und von Rundzellenanhäufungen umgeben. Er schreibt sogar dieser lebhaften Proliferation die Bedeutung eines der wesentlichsten Momente des ganzen Krankheitsprozesses zu, sie trägt kräftig zur schnellen Neubildung der Schuppen bei. Robinson stützt ja auch seine Auffassung der Psoriasis als einer Epithelhyperplasie auf eine starke und frühzeitige Zellenvermehrung in der Wurzelscheide des Haares. Auch Radcliffe Crocker betont die Proliferation der Zellen der Haarsäcke, oft mit fingerähnlichen Auswüchsen, wobei ein Haarfollikel sehr häufig das Zentrum der Papel bildet.

Die **Talgdrüsen** werden in vielen Fällen ganz und gar normal gefunden. Aber wie überall, wo ein bedeutenderes Infiltrat im Korium vorkommt, sind die höher gelegenen auch bei Psoriasis oft zugrunde gegangen, wenigstens in der dichtesten Infiltration in den zentralen Partien; oder die Talgdrüsen lassen sich nur als atrophische Anhänge der Haare erkennen. Brimacombe meint, daß sie in der Regel fehlen und jedenfalls atrophiert sind.

Die **glatten Muskeln** werden hingegen immer vom Prozeß vollständig unbeeinflußt gelassen. Nur Neumann gibt an, sie seien hypertrophisch, und Mantegazza hat sie einzelne Male leicht verdickt gefunden.

Die die Effloreszenzen **umgebende gesunde Haut**, welche ich Gelegenheit hatte in großer Menge zu untersuchen, ist immer und in jeder Beziehung normal gebaut. Anatomisch nachweisliche Eigentümlichkeiten, welche eine Disposition erklären könnten, gibt es also nicht. Inwiefern, wie Unna



meint, der Haut der Psoriasispatienten physiologische Schwächen zugeschrieben werden können, läßt sich natürlich nicht allein mit Hilfe des Mikroskopes nachweisen. Auslassungen von Sabouraud und früher von Jamieson, Weyl u. a. gehen ebenfalls dahin, daß die Haut der Psoriatiker keine Abweichungen von dem Normalen aufweist.

IV.

„La contradiction, trop manifeste quand on veut assigner à une modalité déterminée une valeur absolue, cesse, si chaque lésion histologique est mise en regard de la phase évolutive du processus étudiée dans les diverses zones d'une tache psoriasique".
Verrotti 1903.

Durch die hier abgeschlossene Besprechung der Veränderungen in den verschiedenen Schichten der Haut bei Psoriasis ist es hoffentlich klar geworden, daß das Epithel am meisten durch die Krankheit leidet, während die Veränderungen der Gefäßhaut bedeutend einfacher und weniger hervortretend sind. Die Parakeratose und Akanthose in Verbindung mit einem oft sehr auffallenden und niemals ganz fehlenden „Suppurationsprozeß" im Epithel gibt dem Bild sein Gepräge. Im Korium tritt dagegen nur eine einfache Exsudation auf, welche allenfalls zur Aufrechterhaltung und Erneuerung der Epithelveränderungen notwendig ist, jedoch kaum anderweitig eine Rolle zu spielen scheint. Aber wir müssen doch noch etwas eingehender die gegenseitigen Verhältnisse zwischen den Veränderungen in der Oberhaut und in der Gefäßhaut betrachten. Zum Ausgangspunkt kann ein ganz frischer, gerade eben sichtbarer Psoriasisflecken, eine sogenannte „Primäreffloreszenz" genommen werden, und von hier können wir dann dem Prozeß in seinem weiteren Verlauf zu folgen versuchen.

Zuerst bemerken wir, wenn wir von der gesunden Haut uns der Effloreszenz nähern, eine leichte Verdickung des ganzen Epithels (ausgenommen vielleicht die Hornschicht), sozusagen diffus ohne besondere Verlängerung der Retefortsätze. Ungefähr gleichzeitig sehen wir ein leichtes Ödem in der obersten Schicht des Korium, das jedoch erst nach und nach, je tiefer wir in den Flecken hineinkommen, deutlicher ausgeprägt wird. Es betrifft teils das Bindegewebe in den Papillen, teils finden wir es um einzelne Gefäße in der subpapillaren Schicht, erst später etwas reichlicher, sowohl um Venen als um Arterien. Schließlich sehen



wir auch bald eine Erweiterung kleiner Venen im Bindegewebe direkt unter den Papillen und allenfalls der zu- oder abführenden Gefäße in diesen. Aber die Verdickung des Epithels ist beständig das, was am meisten auffällt, und sie ist nach den Seiten hinaus gut begrenzt. Die Hornschicht ist dagegen anfänglich oft vollständig normal und kann es verhältnismäßig lange bleiben (siehe Fig. 8, Fig. 23). Schon Robinson machte geltend, daß in diesem Stadium kaum ein Unterschied in der Dicke der Hornschicht der gesunden und der kranken Haut vorhanden ist, weshalb auch die Schuppen im Beginn der Krankheit fehlen. Und Radcliffe Crocker berichtet, daß, so lange die Effloreszenz nur mikroskopisch ist, die Hornschicht unverändert erscheint; die Akanthose und sämtliche Gefäßveränderungen gehen der Parakeratose voraus.

Sind wir diese Veränderungen in der Haut gewahr worden, so entdecken wir auch bald eine leichte Vermehrung der Wanderzellen im Epithel und nach kurzer Zeit tritt die erste kleine Anhäufung von Leukozyten in der obersten Schicht des Epithels auf, das sich an diese Stelle etwas gegen und in die Hornschicht hervorwölbt, die noch immer normal sein kann. Gleichzeitig verschwindet hier das Keratohyalin, während es sonst überall wohl bewahrt ist. Und nun sehen wir auch eine leichte Vermehrung der Zellen in mehreren Papillen unten und in den alleroberstenn Schichten des subpapillaren Bindegewebes; bald tritt auch hie und da eine leichte perivaskulare Infiltration im Bindegewebe auf. Ein paar weitere Haufen von Leukozyten, vielleicht nur wenige und vereinzelt vorkommend, vielleicht schon in größerer Menge zu richtigen kleinen „Abszessen" gesammelt, kommen in den obersten Epithelschichten hinzu, und nun, wenn nicht schon eher, treten die ersten Kerne in der Hornschicht auf, meistens als blasse, runde „Schatten", später auch stäbchenförmig, kräftig gefärbt. Die Hornschicht beginnt verdickt zu werden und spaltet sich in dünne Lamellen, aber noch eine Zeit lang treten die Kerne doch nur vereinzelt auf kürzeren Strecken auf einmal auf. Endlich wird der erste Abszeß in die Hornschicht hinausgehoben und präsentiert sich hier als ein kleiner Haufen stark gefärbter, zusammengehäufter Kerne und Kernreste, in einer flachen Aushöhlung einer der untersten Hornlamellen liegend und nach unten gegen das übrige Epithel von einem kleinen Flecken kernhaltiger Hornzellen begrenzt. Über dem Abszeß finden wir eine ziemlich dicke Schicht normalen Horngewebes ohne Kerne.

Nun haben wir alle die wichtigsten der gekannten Veränderungen vor Augen, und allmählich, wie wir uns dem Zentrum nähern, nehmen sie zu, aber in etwas verschiedenem Grad. Die Akanthose hält sich durchgehends auf einer recht niedrigen Stufe, aber sie bleibt nicht länger so diffus. Die Fortsätze werden an mehreren Stellen länger und gleichzeitig werden die Papillen stärker entwickelt. Daß die Akanthose nicht gleich so heftig ist, läßt sich auch daraus ersehen, daß Mitosen nicht bedeutend häufiger als normal vorkommen, aber sie können doch auch jetzt hoch oben im Epithel angetroffen werden.



Die Verdickung der Hornschicht nimmt stärker zu als die Akanthose, hält sich aber etwas mehr begrenzt und ist jedenfalls in ihren höchsten Graden an die zentralen Partien der Effloreszenz gebunden. Gleichzeitig mit der zunehmenden Verdickung wird der Kernreichtum größer, und wir sehen nun vorwiegend die flachen, strichförmigen Kerne, welche regelmäßig in den untersten Hornlamellen auftreten, auch höher oben, jedoch mehr fleckenweise. Und au vielen Stellen sehen wir eingetrocknete Leukozyten in den Lamellen, von ganz wenigen bis zu 20—30 und mehr, ganz oben zu größeren, abgestorbenen „Hornabszessen" gesammelt; und dies nicht nur in einer einzelnen Schicht, sondern über- und nebeneinander in mehreren.

Dementsprechend finden sich auch immer mehr und mehr Abszesse verschiedener Größe im Epithel unter der Hornschicht. Das Eleidin und Keratohyalin verschwindet nach und nach fast vollständig, und unter der verdickten Hornschicht, zum Teil schon außerhalb dieser, zeigt sich ein deutlich ausgeprägtes, interzellulares Ödem im Epithel, an einzelnen Stellen nur in der Spitze der Retefortsätze, häufiger mehr oder weniger hoch oben an der Oberfläche. Dieses führt besonders über den Papillenspitzen und, falls der Prozeß lebhaft ist, an mehreren Stellen eine große Lockerung in der Struktur, oder fast eine Sprengung der Grenze zwischen Epithel und Bindegewebe herbei. Die Zylinderzellen räumen an mehreren Stellen faser- oder spindelförmigen und unregelmäßig gelagerten Übergangszellen den Platz. Das Pigment nimmt ab oder fehlt schon zum größten Teil. Auch treffen wir nun ein intrazellulares Ödem in der Basalschicht oder in den obersten Epithelschichten um die Leukozyten, aber im großen und ganzen noch nicht stark hervortretend.

Nehmen so die Veränderungen im Epithel anhaltend gegen das Zentrum hin zu, so gilt dasselbe auch vom Korium. Hier tritt die Zellinfiltration deutlicher als das Ödem hervor. Die obersten Schichten des subpapillaren Bindegewebes sowohl als auch die Papillen, werden um etliches kernreicher als normal, wesentlich durch die Proliferation der fixen Zellen. Und um einzelne, etwas größere Venen in der subpapillaren Schicht bilden sich dichtere und dickere Infiltrationsscheiden, während die Exsudation um die kleineren Gefäße im Verhältnis zu dem diffusen Zellreichtum mehr in den Hintergrund treten kann. Lange Zeit bleibt sich die Infiltration jedoch durchgehends ziemlich unbedeutend, während die Veränderungen im Epithel bedeutend stärker hervortreten; nur in den mehr zentralen Partien erreicht die Infiltration etwas bedeutendere Grade und kann hier teilweise das Ödem überdecken. Unter den Infiltrationszellen haben, außer den proliferierten fixen Zellen des Bindegewebes, die kleinen, dunkel gefärbten Rundzellen das Übergewicht, während polynukleäre Leukozyten in diesem Stadium nur seltener vorkommen, allenfalls außerhalb der Papillenspitzen. Die Gefäßerweiterung hat dahingegen gar nicht oder nur in geringem Grade zum Zentrum hin zugenommen, und sie reicht nicht immer bis hinauf in die Schlingen der Papillenspitzen. Die Blutfülle ist jedoch in der Regel recht stark.



Gerade im Zentrum, wo auch die Epithelveränderungen am weitesten vorgeschritten sind, wird also sowohl das seröse wie das zellulare Exsudat im Korium am ausgeprägtesten sein, ja manchmal so stark, daß dies, wie wir schon wissen, auf einer begrenzten Partie geradezu die Entwicklung der Akanthose verhindern kann, und anscheinend ist es die Infiltration, die sich auf Kosten dieser zur Oberfläche vordrängt. Aber man findet kein Zeichen eines Zerstörungsprozesses im Epithel. Der Ausgleich folgt bald, indem die Infiltration abnimmt, während die Akanthose zunimmt.

Selbst bei einem solchen ganz kleinen Psoriasisflecken finden wir in dem hier skizzierten mikroskopischen Bilde schon alle die typischen Veränderungen vollentwickelt. Sie können etwas variieren, und besonders kann die Leukozytenauswanderung nach dem Epithel wechseln. Bisweilen bilden sich nur ganz kleine und nicht so zahlreiche Haufen in den obersten Schichten, während der Strom nach oben doch an vielen Stellen deutlich vergrößert ist. Ein anderes Mal finden wir hingegen im Zentrum einen einzelnen großen epithelialen Abszeß in einer größeren vakuolisierten Partie des Epithels, welcher die Leukozyten Hals über Kopf unter vollständiger Auflösung der Struktur der Faserschicht zustreben; und seitwärts davon sehen wir vielleicht dann nur eine ganz schmale, streifenförmige Infiltration auf einer kürzeren Strecke gerade unter der Hornschicht. In dieser können die Leukozytenhaufen fast oder vollständig fehlen; noch hat das Epithel nicht vermocht sich von dem fremden Element zu trennen. Deshalb können die Zellenkerne in der Hornschicht jedoch gut in größerer und kleinerer Menge erhalten sein.

Diese Verschiedenheiten sogar im Anfangsstadium hängen natürlich von der Kraft ab, womit der Krankheitsprozeß einsetzt. Aber in keinem Fall fehlt eine der Veränderungen ganz, und sie scheinen vorläufig so ziemlich mit einander Schritt zu halten. Nur bekommt man eher den Eindruck, daß die Akanthose und das Ödem im Bindegewebe vielleicht einen kleinen Schritt vor den anderen voraus sind, da sie sich am weitesten hinaus gegen die Peripherie ausbreiten, während die Parakeratose sich allenfalls erst etwas später zu erkennen gibt. Und die Exsudation im Korium zeigt sich durchgehends schon als weniger bedeutungsvoll als die Epithelveränderungen, während die Gefäßerweiterung in diesen ersten Stadien über-

haupt nur eine geringe Rolle spielt. Schließlich läßt sich gewöhnlich aus den Schuppen, selbst an einer so frischen Effloreszenz lernen, daß die Leukozyteneinwanderung ins Epithel „die Abszeßbildung", ein Prozeß ist, der nicht die ganze Zeit gleichmäßig vor sich geht, sondern sich unaufhörlich in kürzeren oder längeren Zwischenräumen wiederholt; und im Epithel läßt sich allenfalls sehen, daß die „Suppuration" sich nicht über die Effloreszenz von einem Zentrum aus verbreitet, sondern daß sie Fleck für Fleck entsteht, bald reichlicher, bald spärlicher.

Währenddder fortgesetzten Entwicklung des Prozesses tritt der eigentümliche Wechsel der Epithelsuppuration natürlich noch klarer hervor. Die beständig angehäuften Hornmassen legen, wie wir schon gesehen haben, mehr oder weniger deutlich Zeugnis hiefür ab. Übrigens nehmen alle Veränderungen zu, während der Fleck sich ausbreitet — bis zu einem gewissen Punkt, verschieden in den verschiedenen Fällen, je nach der Intensität, womit die Krankheit sich entwickelt. Ist „die Suppuration" im Epithel stark, wird auch die Exsudation im Bindegewebe auffallender, und umgekehrt. Und die Reaktion im Epithel, die Akanthose und Parakeratose scheinen ebenfalls im Beginn in verschiedener Weise teilweise hiervon abhängig zu sein. Die Infiltration im Korium kann schon frühzeitig recht bedeutende Grade erreichen, aber gleichzeitig ist dann Ödem und Leukozyteneinwanderung ins Epithel sehr stark hervortretend, die Schuppenbildung reichlich, während die Verdickung des Epithels eher zurücktritt, jedenfalls auf großen Partien, wo sich der Prozeß lebhaft abspielt.

Bisweilen kann es schwer genug fallen zu entscheiden, wohin der Schwerpunkt in den Veränderungen zu legen ist, aber in der Regel erregt doch das Epithel beständig die größte Aufmerksamkeit. Gleichwie der Prozeß hier nicht gleichmäßig überall verläuft, so ist indessen die Exsudation im Bindegewebe auch unregelmäßig verteilt, und die Veränderungen in der Oberhaut und in der Gefäßhaut gehen noch Hand in Hand.



Später kann sich das Verhältnis jedoch verrücken. Es ist wiederum das sprungweise Auftreten der Epithelsuppuration, die dies verursacht. Wo die Leukozyteneinwanderung ins Epithel lebhaft ist, werden wir immer eine entsprechende Infiltration in den darunterliegenden Papillen oder unter der Spitze der Retefortsätze finden und, besonders wenn sich dies schon viele Male auf demselben Gebiete wiederholt hat, auch tiefer abwärts in dem subpapillaren Bindegewebe. Hierhin reicht die Infiltration übrigens sehr schnell, und die Bedingungen für eine Ausbreitung nach der Fläche durch Zusammenfließen des Exsudates um naheliegende Gefäße sind ja hier besonders gegeben, so daß sie verhältnismäßig mächtig erscheinen kann. Aber wie wir gesehen haben, scheint die Infiltration hier anderseits langsamer zu verschwinden. Nimmt dann die Zellenauswanderung zum Epithel aus diesem oder jenem Grunde ab, so kann zwischen den Veränderungen im Korium und der Leukozyteninfiltration im Epithel ein anscheinendes Mißverhältnis entstehen (Fig. 20), während die Akanthose und die Parakeratose, als die weniger leicht veränderlichen Faktoren, vielleicht beständig die einmal begonnene Entwicklung fortsetzen.

Dieses Verhältnis treffen wir tatsächlich immer wieder in den verschiedenen Fällen. Unter einem kurzdauernden oder oft rein augenblicklichen Ruhezustand des Prozesses im Epithel, bleibt noch die Infiltration in dem subpapillaren Bindegewebe bestehen, bereit bei dem ersten gegebenen Wink eine neue Flut von Leukozyten hinaus gegen die Oberfläche zu entsenden. Und gerade nebenan ist eine starke epitheliale Suppuration vielleicht so frisch, daß die entsprechende Infiltration im Bindegewebe ausschließlich oder vorwiegend in einer einzelnen oder ein Paar Papillen zu sehen ist. Überhaupt wechselt der Prozeß im Epithel oft zwischen Auflodern und Ruhe mit einer solchen Geschwindigkeit, daß wir nicht nur so entgegengesetzte Bilder neben einander treffen können, sondern viele Male auch Zeugen von Übergängen werden. So kann die Infiltration in Papillen unter einem leukozytenarmen Epithel sowohl der Ausdruck dafür werden, daß die Exsudation hier im Beginne steht, wie daß sie wieder im Aufhören ist; im letzteren Falle wird dann in der Regel auch eine größere oder geringere Infiltration um die Gefäße in dem subpapillaren Bindegewebe bestehen.

Unter diesen Verhältnissen wird man sich nicht darüber wundern, daß häufig gar keine Beziehung zwischen dem Prozeß im Korium und dem Aussehen der Schuppen vorhanden zu sein scheint. Hier geht nämlich sozusagen nichts Aktives vor sich,



die „Abszesse“ sind nur Erinnerungen daran, was einmal im Epithel unter der Hornschicht vor sich ging. Ist die Entwicklung der Krankheit längere Zeit gleichmäßig gewesen, sei sie nun von größerer oder geringerer Akuität, so wird das Bild selbstverständlich von der Hornschicht durch das Epithel bis ganz hinab ins Bindegewebe recht gleichartig sein. Aber oft überdeckt eine sehr leukozytenreiche Schuppe noch ein Gewebe, wo der Prozeß schon zur Ruhe gekommen ist, und umgekehrt können Veränderungen hier, trotz ihrer Lebhaftigkeit, so frisch sein, daß die Hornschicht dadurch noch nicht beeinflußt wurde. Oder die alleroberstenLamellen verraten vielleicht, daß dies schon eine Wiederholung früherer Attacken ist.

Die Akanthose setzt unterdessen ihre Entwicklung bedeutend ruhiger fort, übrigens recht verschieden in den verschiedenen Fällen und oft höchst ungleich an verschiedenen Punkten in derselben Effloreszenz, wie wir es ja schon gesehen haben. Es sind wohl Variationen im Ernährungszustande des Epithels, die hier ihren Einfluß ausüben, Verhältnisse, die wir noch nicht imstande sind zu kontrollieren. Aber auch diese Veränderung des Epithels kann in Gegensatz zu den Veränderungen im Bindegewebe kommen. Die im Beginn der Infiltration vielleicht etwas hemmende Wirkung auf die Epithelproliferation wird bald aufgehoben, und in etwas älteren Psoriasisfällen kann man sehr wohl einen hohen Grad von Akanthose zusammen mit einer bedeutenden Infiltration im Korium antreffen. Wo der Prozeß indessen zur Ruhe gekommen ist, auch in ganz alten Plaques, entspricht die äußerst geringe Zellenanhäufung um die Gefäße gar nicht der oft mächtigen Verdickung des Epithels. Und selbst wo auch diese in der Abnahme ist, kann ein plötzliches Wiederauflodern des Prozesses wiederum zu einem Mißverhältnis zwischen der Exsudation im Bindegewebe und der Epithelveränderung führen.

Viele Male finden wir also die vollste Übereinstimmung zwischen der Entwicklung des Krankheitsprozesses im Epithel und Korium, zuvörderst in den frühesten Stadien und später überall, wo sich eine lebhaftere Wirksamkeit zu erkennen gibt. Aber sonst begegnet uns derselbe Wechsel in dem Verhältnis, der auch die übrigen Veränderungen in den verschiedenen Schichten der Haut kennzeichnet. Die für Psoriasis charakteristische Ungleichmäßigkeit des Verlaufs verleugnet sich auch hier nicht, nicht nur in den verschiedenen Fällen, sondern wiederholt innerhalb derselben Effloreszenz wechselt das Bild. Und die Bedingung dafür kann wohl nur die ungleiche Schnelligkeit sein, womit die verschiedenen Formen der Veränderungen



wiederum von mehr normalen Zuständen abgelöst werden. Am lebhaftesten ist die „Epithelsuppuration" in ihrem Verlaufe, und diese, oder richtiger, der gesamte Exsudationsprozeß und vielleicht vor allem das Ödem, hat den auch oft schnellen Wechsel der Parakeratose zur Folge. Langsamer folgen die Infiltration im Bindegewebe und besonders die Akanthose nach. Aber alle tragen sie die Möglichkeit für eine beständige Erneuerung und Wiederholung in sich.

In der „Primäreffloreszenz" sahen wir, daß ein leichter Grad von Akanthose und Ödem die Veränderungen waren, die sich am weitesten in die Peripherie hinaus verbreiteten. Und so verhält es sich sicher auch überall, wo die Effloreszenz gleichmäßig an Größe zunimmt. Aber in älteren Stadien tritt dies oft gar nicht deutlich hervor. Häufig findet man, daß die Infiltration im Korium nachgelassen hat bevor jegliche Spur der Verdickung des Epithels verschwunden ist, besonders wenn der Prozeß schon vor einiger Zeit aufgehört hat sich auszubreiten und auch der Leukozytenstrom zum Epithel aufgehört hat; denn dieser ist in Wirklichkeit gleichbedeutend mit der Erneuerung und Ausbreitung des Prozesses. Aber gerade ein Wiederaufflodern des epithelialen Suppurationsprozesses, dem man immer wieder im äußersten Umkreis der Flecken begegnet, bringt oft Unruhe in die Verhältnisse. Es kann ganz überraschend geschehen, daß man nach einer schon verhältnismäßig lange dauernden anscheinenden Ruhe, schon in dem guten Glauben, nun an der Grenze der Effloreszenz zu sein, plötzlich auf einen einzelnen oder mehrere kleine Abszesse im Epithel mit zugehörigen Veränderungen im Bindegewebe stößt. Und in vielen Fällen scheint der Prozeß in einigermaßen gleichartiger Tätigkeit in seinem ganzen Umfange zu sein, die verschiedenen Veränderungen folgen einander bis ganz hinaus zur äußersten Grenze der Effloreszenz, welche überall, oder vielleicht nur in einem Teile ihres Umkreises scharf von der umgebenden gesunden Haut abgesetzt ist. Solche Effloreszenzen treten oft deutlich geschwollen über das Niveau der Umgebungen hervor.



Auch sonst kann die Infiltration im Korium ganz hinaus in die Peripherie mitfolgen, und die Veränderungen sowohl im Epithel als im Bindegewebe, können sich so gradweise verlieren, daß es schwer zu sagen ist, wo sie am weitesten reichen, ja häufig läßt es sich unmöglich entscheiden, wo der Flecken schließlich ganz aufhört. Die minimalen Abweichungen von dem Normalen — eine eventuelle Verdickung des Epithels, eine unbedeutende Zelleninfiltration in einer Papille oder um dies oder jenes erweiterte Gefäß, etwas Ödem — die in vielen Fällen einzeln oder mehrere zusammen noch ziemlich weit außen um die charakteristischen Veränderungen in der Effloreszenz angetroffen werden können, sind so wenig charakteristisch, daß es schwer wird über ihre Bedeutung zu urteilen. Wahrscheinlich sind es nur die letzten Symptome des Vergehens des Prozesses, Spuren einer früheren größeren Ausbreitung. Allenfalls treffen wir ganz ähnliche Verhältnisse bei der inneren Begrenzung ringförmiger Effloreszenzen, welche ganz deutlich durch Ausheilung im Zentrum gebildet sind. Jedoch ist wohl auch nicht die Möglichkeit abzuweisen, daß es sich bisweilen im Gegenteil um Anläufe zu einer weiteren Ausbreitung des Prozesses handelt, Anläufe, die über ein ganz abortives Stadium nicht hinauskommen.

Untersuchen wir Flecken, die im Begriff stehen spontan zu verschwinden, und die ganz oder zum größten Teil nur das Aussehen hyperämischer Überreste haben, so können wir genau dieselben Bilder treffen. Es treten die Veränderungen stärker hervor, als das klinische Aussehen dies vermuten lassen könnte, obwohl sie alle nicht stark ausgebildet sind. So finden wir die Hornschicht noch auf sehr großen Strecken kernhaltig, vielleicht auch leicht verdickt. Aber die charakteristische Schuppenbildung bleibt aus, und Leukozyten treffen wir sozusagen nicht. Dies paßt ja gut damit, daß man noch eine Zeitlang auf diesen roten Flecken, selbst wenn Schuppen vollständig fehlen, durch Kratzen eine bedeutend stärkere Abschilferung als von der Umgebung mit normaler Hornschicht hervorbringen kann. Merkwürdigerweise finden wir unter einer solchen kernführenden Hornschicht in der Regel eine fast vollständig wiedergebildete Körnerschicht; bisweilen kann sie jedoch, selbst wenn sie zusammenhängend ist, etwas atrophisch erscheinen. Wo dagegen noch stärker veränderte Partien restieren, tritt das Keratohyalin oft in 3—5 Zellenreihen auf, bevor es etwa ganz verschwindet. Anderseits ist die Wiederbildung des Eleidins bei weitem nicht so vollständig; und selbst wo es auf längeren Strecken ununterbrochen vorkommt, finden wir es oft nur in einer einzelnen Reihe.

Die Parakeratose folgt in diesen Fällen oft der Akanthose fast bis hinaus zur äußersten Grenze. Jedoch fällt die Verdickung der Faserzellenschicht überhaupt wenig auf, und obwohl Wanderzellen in den Spalten zu sehen sind, ist ihre Anzahl doch so gut wie nicht erhöht. Die Veränderungen im Korium sind minimal. Ein einzelnes erweitertes Gefäß in einer Papille hie und da, ein kleiner Zellenhaufen um eine Vene in der subpapillaren Schicht, vielleicht etwas Ödem — das ist das Ganze,



selbst wo das Epithel ein noch deutliches Gepräge der früheren Schädigung trägt. Auch hier zeigt es sich also, daß es vorwiegend die Epithelveränderungen sind, die am längsten standhalten.

Der Unterschied zwischen Ruhe und Tätigkeit läßt sich übrigens recht deutlich in den Effloreszenzen erkennen. Der Leukozytenzustrom zum Epithel und die Abszeßbildung in diesem, zusammen mit der entsprechend lebhafteren Exsudation im Bindegewebe werden das Entscheidende. Der Zustand kann, wie wir wissen, viele Male in demselben Psoriasisflecken wechseln, aber die Aufstellung einer feineren Einteilung in Zonen, wo die verschiedenen Veränderungen mit ungleicher Intensität auftreten sollten, so wie dies Verrotti gemeint hat in frischen Effloreszenzen unterscheiden zu können, ist nach meiner Ansicht nicht berechtigt. In ganz kleinen Flecken nimmt der Prozeß einfach gleichmäßig zum Zentrum hin zu, und in älteren wechselt das Aussehen immer wieder zwischen erhöhter Tätigkeit und verhältnismäßiger Ruhe, anscheinend ohne Regelmäßigkeit und ohne einen anderen Unterschied als den, welchen wir als Ausdruck für die ungleiche Beweglichkeit der verschiedenen Veränderungen kennen gelernt haben.

Die sogenannte „Primäreffloreszenz", der erste sichtbare Ausdruck für das Vorhandensein des Leidens auf der Haut, zeigt uns in Wirklichkeit schon das Bild einer voll entwickelten Psoriasis. Die größeren Flecken sind nur eine fortgesetzte Wiederholung dieses Bildes. Hieraus können wir nicht auf den ersten Beginn des Prozesses folgern.

Und auch künstlich hervorgebrachte „Primäreffloreszenzen" helfen uns betreffs dieses Punktes nicht weiter. Einmal unter vielen ist es mir gelungen, einen Psoriasisausbruch mit einem Nadelriß hervorzurufen. Die Mikroskopie der ganz minimalen, nur wenige Tage alten Effloreszenzen zeigte ein Bild, das bezüglich jeden Punktes in vollster Übereinstimmung mit dem früher beschriebenen war. Zellenanhäufung in der Hornschicht, die auf großen Strecken Kerne aufwies, Abszesse in dem akantotischen und ödematösen Epithel mit vermehrter, zum Teil sehr lebhafter Leukozyteneinwanderung vom Bindegewebe, Pigmentatrophie; Ödem und Infiltration im Korium sowohl perivaskulär in der subpapillaren Schicht wie mehr diffus in den Papillen, sowie eine im ganzen sehr wenig deutliche Erweiterung der Gefäße — keiner der charakteristischen Züge fehlt. Und ganz entsprechend dem klinischen Verlauf mit der sehr langsamen Entwicklung, trägt die Effloreszenz hier auch mikroskopisch



das zweifellose Gepräge eines nur wenig intensiv verlaufenden Prozesses. Als ein Kuriosum läßt sich anführen, daß die auslösende Läsion, die bekanntlich durch die ganze Dicke des Epithels bis hinab ins Korium wirken muß, um überhaupt ein Resultat zu geben, noch auf einer gewissen Strecke als eine ganz feine, narbenartige Veränderung des Bindegewebes erkennbar war. Im obersten Teil der subpapillaren Schicht, ungefähr so tief hinab wie sich die Infiltration erstreckte, und in der Form eines abgestumpften Keiles mit der Basis zum Epithel, waren die Bindegewebsfibrillen äußerst fein, parallel mit der Oberfläche gelagert, schwach gefärbt und mit sehr langgestreckten, ebenfalls parallelen, stark gefärbten, embryonalen Kernen versehen. Im Epithel oben drüber ließ sich dagegen nichts von der früheren Läsion bemerken.

Aber auch nicht aus der Peripherie, wo der Prozeß aufhört, oder sich seinem Abschlusse nähert, können wir uns ein Bild des Anfangsstadiums bilden. Nichts berechtigt zu der Annahme, daß die Veränderungen, die am weitesten reichen, oder sich am längsten halten, mit der „Primärläsion" des Leidens gleichbedeutend sind. Wie wir sahen, kann es sehr häufig seine Schwierigkeit haben, eine Entscheidung zu treffen, wo die zuletzt verschwindenden Veränderungen ihren Sitz haben. Auf diesem Wege wird das Ziel sicher nicht erreicht. Wir müssen auf ganz neuen Gebieten Aufschlüsse suchen, in der anscheinend gesunden Haut im Umkreise der Psoriasisflecken. Suchen müssen wir also nach der

mikroskopischen Primäreffloreszenz.

Die Möglichkeit, eine solche zu finden, bietet sich in der Wirklichkeit nicht so ganz selten. Es ist mir wiederholt passiert, dicht bei der makroskopisch sichtbaren Effloreszenz Veränderungen zu finden, scharf abgegrenzt, in sonst ganz normaler Haut, unter einer solchen Form, daß sie nur als selbständige, neue — aber mikroskopische Psoriasisflecken gedeutet werden konnten. Die Wahrscheinlichkeit, diese anzutreffen, ist in den Fällen am größten, wo die Krankheit mit akuten Ausbrüchen kleiner Flecken über den größten Teil des Körpers beginnt; aber auch sonst können wir unerwartet auf einen solchen kleinen Trabant bei einem größeren Flecken stoßen. Und bisweilen treffen wir einige im Umkreise derselben oder ein mehrerer dichtstehender makroskopischer „Primäreffloreszenzen"; ja — einzelne Male (Fall XIII und XVI) sah ich sogar 4—8



leicht erkennbare, minimale Effloreszenzen in der exzidierten Hautpartie, außer den erwarteten zwei größeren. Unmittelbar verständlich ist es, daß dieses Verhältnis nicht allein von großer Bedeutung für unsere Kenntnis von den Anfangsstadien des Prozesses wird, sondern es zeigt gleichzeitig, daß die Psoriasisflecken nicht immer an Größe nur durch ein beständiges Ausbreiten von der zuerst angegriffenen Partie zunehmen, sondern daß es auch durch Verschmelzen mit neuen mikroskopischen Läsionen ganz auf dieselbe Weise geschehen kann, wie wir dies von dem klinischen Bilde der Krankheit her kennen, wo wir häufig zwei oder mehrere nahestehende Flecken zu einem einzelnen größeren zusammenfließen sehen.

Wie zeigen sich denn diese mikroskopischen Primäreffloreszenzen? (Fig. 21.) Es muß gleich gesagt werden, daß auch diese an Größe wechseln können und daß die Veränderungen deshalb auch hier variieren, doch nur innerhalb sehr enger Grenzen. Die Hornschicht ist immer nur der Sitz einer wenig auffallenden Verdickung, bisweilen etwas mehr kernreich, gewöhnlich nur in ein paar Zellenschichten auf einer kürzeren Strecke mit erhaltenen Kernen, oder ganz kernlos. Und die Verdickung läßt sich in der Regel nur an den zentralsten Partien der Effloreszenz nachweisen, oder kann sogar ganz fehlen. Aber in den etwas größeren derselben kann man schon vereinzelte oder auch etwas zusammengeballte Leukozytenkerne zwischen den Hornzellen eingelagert finden, die ersten Andeutungen der „Hornabszesse", der Beginn einer charakteristischen „Psoriasisschuppe".

Stärker tritt die Verdickung des übrigen Epithels hervor und diese erstreckt sich immer weiter als die Hyperkeratose. Aber wie immer in den kleinsten Effloreszenzen ist die Akanthose auch hier mehr diffus, ohne jedoch jemals besonders stark ausgeprägt zu werden. In dem Epithel tritt ein leichtes interzelluläres Ödem auf, und die Basalzellen strecken sich in die Länge, während sich die Verbindung zwischen ihnen löst (siehe Fig. 22). An anderen Stellen kann sich jedoch schon der Gegendruck des Bindegewebes geltend machen und die Begrenzung bilden unregelmäßig gelagerte, abgeflachte Zellen des Übergangstypus. Das Pigment ist auf große Strecken verschwunden oder nur gegen die Peripherie hin in abnehmender Menge erhalten, oft in mehreren Zellenschichten durch das Epithel hinauf.

Aber was bedeutend mehr als diese wenig vorgeschrittene Veränderung in die Augen fällt, ist die im Verhältnis hierzu mächtige Leukozyteneinwanderung ins Epithel, deren Bedeutung nur richtig aus der Kenntnis der voll entwickelten Psoriasiseffloreszenz beurteilt werden kann. In der Regel werden wir einen einzelnen, vielleicht schon zwei große epitheliale Abszesse als Zentrum für diese



Veränderungen finden. Ihre Form ist in der Mitte, wo sie am weitesten zum Bindegewebe hinabreichen, gewöhnlich wie ein breiter Keil mit der Basis gegen die Hornschicht (Fig. 22), während sie nach den Seiten hinaus leicht abgerundet und flacher sind. An diesen Stellen kommt es teils zu einer vollständigen Auflösung der Struktur des Epithels mit unregelmäßiger Höhlenbildung, angefüllt von zahlreichen Leukozyten und Resten von Epithelzellen, teils in der Umgebung hiervon zu einem starken Vakuolisieren der Faserzellen mit Sprengung ihres Zusammenhanges und diffuser Leukozyteninfiltration, oder nur zu einer Homogenisierung des Epithels, das blasser ist, matt gefärbt, mit verwischten Kernen. Und ganz oben unter der Hornschicht können wir an den Seiten dieses großen Abszesses dichte, streifenförmige Infiltrate zwischen den obersten abgeplatteten Epithelzellen sehen, oder wir treffen vielleicht mehrere kleinere abgegrenzte Anhäufungen von Leukozyten ohne wesentliche Veränderung der Umgebungen. Aber aus den Papillen strömen beständig neue Wanderzellen in das Epithel in allen Richtungen hinein, zur Vermehrung der Abszesse, die gewöhnlich gerade über einer Papillenspitze gefunden werden, aber doch auch über Retefortsätzen liegen können. Das Keratohyalin ist jedenfalls über den größeren Abszessen in der zentralsten Partie verschwunden; aber in einer einzelnen oder ein paar Schichten kann es noch tief in der Decke der Abszesse erhalten sein.

Im Verhältnis zu dieser sehr ausgesprochenen „Suppuration" im Epithel treten die Veränderungen im Bindegewebe in diesen kleinen Effloreszenzen sehr wenig hervor. In den allerkleinsten reichen sie nicht über einen leichten Grad von Ödem und etwas diffuser Infiltration im Bindegewebe der Papillen hinaus. Aber unter den größeren Epithelabszessen sehen wir doch die Infiltration um einzelne Venen sich auch hinab in die obersten Schichten des subpapillaren Bindegewebes erstrecken, während die Leukozyten sich in den Papillenspitzen zusammendrängen, um ins Epithel hineinzukommen. Und sowohl in der subpapillaren Schicht und teils auch in den Papillen können wir ab und zu erweiterte Gefäße antreffen; aber die Gefäßerweiterung ist augenscheinlich von Anfang an im Bilde nicht bedeutend.

Um mir einen Begriff über die Größe dieser minimalen Effloreszenzen zu bilden, versuchte ich eine Berechnung auf Basis der Dicke der Schnitte und der Anzahl, durch die sich die Veränderungen noch deutlich nachweisen ließen. Hiernach mußte die mikroskopische Primäreffloreszenz, selbstverständlich rein annähernd, zwischen $^1/_8$—$^1/_{10}$ *mm* im Diameter variieren. Dies ist doch immerhin eine erkennbare Größe und wir sehen auch, daß hier Platz alle, für eine Psoriasis charakteristische Veränderungen wird, obwohl mehrere derselben ganz rudimentär sind.



War aber Anderes zu erwarten? Läßt sich überhaupt eine beginnende Psoriasis mit Sicherheit ohne alle diese Zeichen diagnostizieren? Dies ließe sich wohl bezweifeln. Und doch bin ich der sicheren Meinung, dem Prozeß noch einen Schritt zurück in seinem allerersten Beginn gefolgt zu sein. Auf einem begrenzten Flecken in der gesunden Haut, im Umfang ca. $^1/_{20}$ *mm* und im Schnitt sich über 2—3 Epithelfortsätze mit zwischenliegenden Papillen erstreckend, kann man die Hornschicht ganz leicht verdickt finden, mit einzelnen flachen Kernen, oder ohne daß solche deutlich sind, während das Epithel wegen eines schwach ausgeprägten Ödems nur leicht geschwollen aussieht. Die Basalzellen sind durcheinander geworfen, vielleicht leicht vakuolisiert, einzelne höher liegende sowie das Pigment zum Teil verschwunden. Und hier strömen nun die Leukozyten ins Epithel hinein (Fig. 23) von den Papillen und dem subpapillaren Bindegewebe, wo man kaum von der minimalsten perivaskulären Infiltration sprechen kann, wo das Bindegewebe höchstens etwas kernhaltiger als normal ist, und wo man vielleicht eine ganz leichte Erweiterung eines Papillengefäßes sieht, die sich möglicherweise hinab in die subpapillare Schicht verfolgen läßt. Die Wanderzellen können mehr oder weniger hoch hinauf zur Hornschicht gelangt sein, aber es ist noch nicht zu der charakteristischen Abszeßbildung unter dieser gekommen.

Dies ist Alles und es entwickelt sich nicht mehr, bevor das Verhältnis wiederum in den Schnitten vollkommen normal ist. Ja — bisweilen beschränkt sich das Ganze auf eine Flut von Leukozyten, die von einer einzelnen etwas ödematösen und zellenreichen Papille ins Epithel hineingesendet wird, ohne daß sich mit Sicherheit andere Veränderungen nachweisen lassen, auch nicht in der Hornschicht.

Hier stehen wir also der Primärläsion bei Psoriasis, oder richtiger den Primärläsionen gegenüber; denn die ersten Veränderungen scheinen gleichzeitig sowohl in der Oberhaut und in der Gefäßhaut sichtbar zu werden. Aber in Wirklichkeit wird die Leukozyteneinwanderung ins Epithel der vorherrschende Zug im Bilde. Damit diese zustande kom-



men kann, muß sich gleichzeitig eine gewisse Unruhe im Bindegewebe geltend machen, von dem der Strom ja ausgehen soll. Die Infiltration hier steht jedoch im Anfang nicht im Verhältnis zur Menge der Wanderzellen im Epithel. Lange dauert es nicht, bevor auch dessen Reaktion, die wohl schon im Gange ist, deutlich wird. Noch bevor die Leukozyten ihr Ziel, die oberste Epithelschicht auf der Grenze zur Hornschicht, erreichen, lassen sich schon andere Veränderungen erkennen. Und haben sich die Leukozyten zu dem charakteristischen Abszeß gesammelt, der von Anfang an sich ausschließlich direkt unter der Hornschicht bildet, so haben wir schon die voll entwickelte Psoriasiseffloreszenz.

Sie ist noch eine ganz mikroskopische Größe, aber durch beständige Wiederholung desselben Prozesses teils an derselben Stelle, teils an verschiedenen neuen Punkten in der Umgebung, entsteht, während die übrigen Veränderungen im Epithel und Bindegewebe gleichzeitig zunehmen und sich verbreiten, schließlich der erste sichtbare Fleck auf der Haut. Und unsere vorausgehende Beschreibung der größeren Effloreszenzen zeigt, daß dieser Prozeß keinen Augenblick seinen Charakter verändert.

V.

„Le psoriasis est, pour le moment, le type le plus admirable et le plus parfait de la maladie amicrobienne."
Sabouraud 1904.

Ich kann diese Untersuchungen über die histologischen Veränderungen bei Psoriasis nicht abschließen, ohne die Bakteriologie zu besprechen. Jedoch erwarte man in diesem Kapitel nichts Neues! Um es gleich zu sagen: es ist mir nicht gelungen, einen Schritt weiter zu kommen als alle früheren Untersucher, trotz nicht geringer Arbeit, die ich angewandt habe, um mir wenigstens selbst auch auf diesem Punkte eine genügende persönliche Erfahrung zu schaffen. Ich will deshalb auch auf eine ausführliche Besprechung aller meiner Versuche verzichten und mich darauf beschränken, in kurzen Andeutungen mitzuteilen, in welcher Richtung sie gingen, und welche Resultate sie gebracht haben.



In der früheren Literatur wird die Bakteriologie so zu sagen gar nicht besprochen. Da Langs Epidermophyton und Eklunds Lepocolla repens, nachdem sie auch von einzelnen anderen Seiten als die „richtige" Psoriasismikrobe Anerkennung gefunden hatten, erst von Ries gründlich als das, was sie waren, entschleiert wurden, als Kunstprodukte, entstanden durch die Präparation (Verseifungen, Hyalin), scheinen die Meisten sich damit zufrieden gegeben zu haben, daß es hoffnungslos sein würde, nach Parasiten zu suchen. Sehr viele haben wohl, infolge ihrer Auffassung der Krankheit als entstanden auf konstitutioneller oder nervöser Basis, sich gar nicht versucht gefühlt, derartige Untersuchungen vorzunehmen.

Aus den sehr kurz gefaßten Angaben solche Anhänger der parasitären Theorie, die selbständige Untersuchungen gemacht zu haben scheinen, geht hervor, daß Unna z. B. der Ansicht zuneigt, „die Morokokken" seien als Ursache der Psoriasis gleichwie des Ekzems zu betrachten, was ja auch mit seiner Auffassung der großen Verwandtschaft dieser zwei Krankheiten, um nicht Identität zu sagen, zusammenfällt. Aber es soll sehr schwer sein, Morokokken in Schnitten nachzuweisen; besser gelingt es durch Kulturen von der Unterseite der Schuppen. Dieses Verhalten ist keine große Stütze für die Richtigkeit der Auffassung. Kromayer meint das Vorhandensein einer oberflächlichen Epidermismikrobe ausschließen zu können und Kopytowski erwähnt nur, daß seine bakteriologischen Untersuchungen zu keinem Resultate geführt haben. Munro verneint die Möglichkeit, Mikroben irgendwelcher Art in den frischen Abszessen oder in den abgestorbenen Kernanhäufungen in der Hornschicht zu finden; nur selten findet man Bakterien in Spalten und Ritzen zwischen den Lamellen in alten Schuppen, wie dies auch früher von Pecirka angegeben wurde. Audry hat in Schuppen von Psoriasis rupioides Leukozyten in Massen gesehen und in den äußersten Schichten eine sehr reichliche Flora von Mikroben: Staphylokokken und ganze Kulturen von Streptokokken. Brocq erwähnt das Vorkommen von Staphylokokken und Streptokokken in den Schuppen. Baruchello hat in komplizierten Fällen Staphylococcus pyog. aur. gefunden. Sabourauds diesbezügliche Angaben sind ganz negativ. Er hat ein halbes Hundert Psoriasisläsionen sehr genau untersucht, und schließt daraus, daß man niemals eine Mikrobe in denselben findet, nicht einmal in den Schuppen und im Schorf, kaum auf der Oberfläche von diesen. Darier schließt sich Sabouraud an. Vor kurzem ist Schamberg durch eine etwas weniger umfassende Reihe von Züchtungsversuche als meine auch zu dem Resultat gekommen, daß ein für Psoriasis spezifischer Parasit noch nicht gefunden ist.

Aber trotzdem Sabouraud die Psoriasis als eine amikrobielle Krankheit betrachten muß, sogar in dem Grade, daß sie hiedurch etwas besonders Charakteristisches im Gegensatz zu Ekzem und den Pityriasisformen erhält, bedeutet dies noch nicht für ihn, daß sie nicht parasitär ist. Er ist vielmehr vom Gegenteil überzeugt; den Parasit kennen wir nur nicht. Übrigens gibt er anläßlich der Frage über die Ätiologie des



Ekzems eine wenig trostreiche, aber außerordentlich bemerkenswerte Darstellung der Schwierigkeiten, die mit Untersuchungen dieser Art verbunden sind.

Nach den vorliegenden Aufschlüssen war es nicht gerade eine verlockende Aufgabe zu nennen, eine größere Reihe von Untersuchungen über die Bakteriologie des Leidens vorzunehmen. Und der Ertrag ist ja auch, wie bereits erwähnt, nur ein geringer gewesen. Verhältnismäßig bald wurde mir klar, daß auch hier unsere leider ungemein mangelhafte Kenntnis von den zufälligen Parasiten der Haut ein Hindernis für eine vollständige Ausnutzung der Arbeit werden mußte. Da jedoch, außer bei Schamberg, keine positiven Aufschlüsse über Untersuchungen vorliegen, welche mit den modernen bakteriologischen Hilfsmitteln angestellt wurden, so halte ich ein kurzes Referat meiner Untersuchungen für nicht ganz überflüssig.

Dieselben zerfallen in zwei Abteilungen. Vor allen Dingen suchte ich natürlich nach Bakterien oder Parasiten überhaupt in den Schnitten. Das ist bei allen Psoriasisfällen ohne Ausnahme geschehen, und nicht allein zahlreiche Schnitte, gefärbt mit den allgemeinen zu histologischem Gebrauche angewendeten Methoden sind mit diesem Ziel vor Augen untersucht worden (wesentlich polychromes Methylenblau und Unna-Pappenheim), sondern von jedem einzelnen Fall untersuchte ich eine große Anzahl Schnitte, ebenfalls sehr gründlich, nach verschiedenen besonderen Bakterienfärbungen, in erster Linie Gram-Weigerts Anilin-Gentianaviolettmethode, teils alleine, teils in Verbindung mit Nachfärbung mit verdünnter Fuchsin- und Karbolfuchsinlösung und verdünnter Malachitgrünlösung; sodann Ziehl-Nielsens Karbolfuchsinfärbung mit verdünnter Methylenblaulösung als Kontrastfarbe, Giemsas Lösung, Unnas Methode zum Nachweis von Bakterien in der Hornsubstanz und schließlich, was in Schnitten besonders klare Bilder gibt, eine 1‰ Methylenblaulösung (15—30 Sek.) mit möglichst kurzem Differenzieren in absolutem Alkohol (ca. 30 Sek.) In einem Falle habe ich einen Teil einer Effloreszenz mit $AgNO_3$, ad modum Levaditi, behandelt.

Das Resultat fiel äußerst mager aus. In der Hornschicht, teils auf der Oberfläche, teils zwischen den Lamellen und in den feinen Spalten zwischen den Zellenschichten, kann man recht häufig bei älteren Fällen Bakterien in verschiedener Menge finden. Bisweilen so spärlich, daß man zahlreiche Schnitte durchsuchen muß, um einzelne vereinzelt vorkommende Kokken oder Diplokokken, oder vielleicht ein paar plumpe Stäbchen zu finden. Aber andere Male findet man sie in größerer Menge, teils vereinzelt oder in kleinen Haufen, seltener in großen Kolonien in den Winkeln zwischen ein paar Hornlamellen. Die Formen sind häufig Kokken von sehr wechselnder Größe, oft als Diplokokken gelagert, nur äußerst selten in kurzen Ketten; aber auch Stäbchen, feineren und gröberen, und unregelmäßigen „Flaschenformen" begegnen wir dann und wann, die aber nur gewöhnlich vorkommende Hautparasiten darstellen. In der Regel liegen sie nur zwischen den äußersten noch erhaltenen Hornzellen-



schichten; aber in etlichen Fällen treffen wir sie doch auch ziemlich tief unten in der Schuppe, ja, vielleicht sogar gerade über der alleruntersten, festhängenden Hornschicht. Ein einziges Mal sah ich einige wenige Kokken in der schmalen Lamelle, die einen größeren „Hornabszeß" überdeckte; aber es gelang mir niemals im Innern eines solchen Bakterien nachzuweisen. Ebenso wenig finden sie sich in den frischen Abszessen in dem übrigen Teil des Epithels oder an anderer Stelle in diesem, geschweige tiefer in der Haut, im Bindegewebe oder den Gefäßen. Und eine andere Form von Parasiten habe ich niemals gesehen.

Also nur in der Schuppe, und vorzugsweise in deren äußersten Schicht, kann man Mikroben finden und nur unter solchen Bedingungen und unter einem sochen Wechsel der Formen, daß ihr Vorhandensein als ein reiner Zufall betrachtet werden muß. Sie finden sich nur in den älteren Stadien. In frischen Effloreszenzen fehlen Bakterien sozusagen vollständig, jedenfalls fand ich nicht die geringste Spur in den 10 der kleinsten, von mir untersuchten Flecken, ganz abgesehen von der mikroskopischen Primäreffloreszenz. Nach direkter mikroskopischer Untersuchung scheint Psoriasis also wirklich eine vollständig amikrobielle Krankheit zu sein.

Ein anscheinend ganz anderes Resultat erhalten wir jedoch durch Züchtung aus Effloreszenzen. Ich untersuchte 20 Psoriasisfälle bakteriologisch mit allen Vorsichtsmaßregeln, um ein so reines Resultat zu erhalten, wie man es überhaupt von einer kranken Haut bekommen kann. Aber eine sichere Sterilisation des Feldes ist ja von vorneherein ausgeschlossen. In jedem Falle wurden Proben von 2—3 oder 4 Flecken entnommen und gleichzeitig immer auch von nicht angegriffenen Partien der Haut; selbstverständlich nicht zur Kontrolle, sondern um Erfahrung über die Ausbreitung der Mikroben auf der Haut zu bekommen. Nach Entfernung der obersten Schuppenschichten mit einer sterilisierten Kurette, wurde eine Aussaat von den tieferen, fein zerfallenden Hornschichten in Bouillon gemacht, und nach weiterer Abschabung der Schuppen wurde dann von dem feuchten, in der Regel leicht blutenden, hyperämischen Flecken in Bouillon und auf schräger Agarfläche geimpft, teils mit Platinimpfnadeln, teils mit Haarröhrchenpipetten, in welchen ich auch in einem Teil der Fälle in Bouillon ad modum Sabouraud züchtete. Von der gesunden Haut wurden die äußersten Hornschichten mit steriler Kurette entfernt, und mit einer zweiten dann ein äußerst feiner „Hornstaub" zur Aussaat in Bouillon abgeschabt.

Auf diese Weise wurden 20 Züchtungsversuche von gesunder Haut gemacht, 43 von den tieferen Schuppenschichten und 84 von der entblößten Epithel-Papillarfläche, zusammen 147. Von allen 20 Psoriasisfällen erhielt ich Kulturen, gleichgültig, ob es sich um ältere oder ganz



frische Flecken handelte. Nur ein einziges Mal hat ein Psoriasisflecken sich anscheinend steril gezeigt, aber von einem zweiten Herde desselben Patienten kam ein Wachstum zustande. Dies ist auch sonst immer seitens der Schuppenschichten der Fall gewesen, während hingegen die tieferen Schichten des Epithels und die Papillenspitzen 37 mal (von 84) steril zu sein schienen. Nur in zwei Fällen kam kein Wachstum von der gesunden Haut zustande, ein Verhältnis, das in Widerspruch zu Sabourauds Anschauungen über die amikrobielle Natur der Psoriasis steht. Man könnte nämlich erwarten, daß die umgebende Haut bedeutend häufiger steril wäre, in Analogie mit Sabourauds (102) Untersuchungen der ganz gesunden Haut.

Durch Trennung und fortgesetztes Züchten wurden wenigstens 10 verschiedene Arten isoliert, die mit wenigen Ausnahmen (3) alle auch auf der Haut des Patienten außerhalb der Effloreszenzen vorkamen. Merkwürdiger Weise wurden nur 3 mal Kokken gefunden, die morphologisch Unnas Morokkoken ähnlich waren, was vielleicht nur eine Bekräftigung von Sabourauds Anschauung ist, daß der gewöhnliche graue Hautkokkus (Cederkreuz) bei Psoriasis (und einzelnen anderen Hautkrankheiten) nicht gefunden wird. 30 mal trat eine Form sehr kleiner Staphylokokken in 10 Fällen auf und 16 mal ließen sie sich aus tieferen Epithelschichten züchten (4 aus normaler Haut). Außerdem wurden ein oder zwei andere Staphylokokkenformen und eine gelbe Sarzine gefunden. Wenigstens 3—4 verschiedene Stäbchenformen wurden gefunden. In der Regel traten immer mehrere Arten in demselben Falle auf.

Ich will nicht auf eine nähere Beschreibung dieser verschiedenen Formen eingehen, die mir so gut wie alle mehr oder weniger aus anderen Fällen von Hautkrankheiten oder von der Urethra her bekannt sind. Eine Identifizierung derselben mit an anderen Stellen beschriebenen Formen erscheint mir recht unnütz und zum Teil unmöglich.

Im Gegensatz zu den bisher genannten Formen, die, mit Ausnahme der ganz kleinen Staphylokokken und einem größeren weißen Kokkus, (26 mal gezüchtet, 12 aus den tieferen Schichten und 3 von gesunder Haut) sich alle nur recht zufällig in einer kleineren Anzahl der Fälle zeigten, trat eine sehr typische Stäbchenbakterie mit auffallend größerer Regelmäßigkeit auf. Sie war mir bisher vollkommen unbekannt, und ich habe sie nicht an anderer Stelle besprochen gefunden; aber ihre Eigentümlichkeit ließ mich sie eingehender untersuchen. In 15 der 20 Fälle wurden sie mit Sicherheit nachgewiesen, im ganzen 39 mal; hiervon 26 mal von der Grenze zwischen Epithel und Corium, nur 13 mal in den Schuppen. Außerdem wurde sie auf der Haut außerhalb der Effloreszenzen in 3 Fällen gefunden. Es ist jedoch nicht immer gelungen dieses Stäbchen zu isolieren und es weiter zwischen den immer gleichzeitig vorhandenen anderen Bakterienformen zu züchten; aber in einer Anzahl Fälle wurden sehr kräftige Kulturen erreicht, und in einem einzelnen trat das Stäbchen sofort in Reinkultur aus den tieferen Epithelschichten auf. Obwohl ich dem Vorkommen dieses Bakteriums keine Bedeutung für die Ätiologie



der Psoriasis beimessen kann, wird eine kurz gefaßte Beschreibung doch vielleicht für andere, die ihm später begegnen möchten, von Nutzen sein.

Es ist ein sehr schlankes und gerades Stäbchen von 0·2 bis 0·4 μ Dicke. Die Länge variiert von 1 bis 2·4 μ, doch reicht sie nur selten über 2 μ hinaus, und gewöhnlich beträgt sie nur etwas über 1 μ. Die Enden sind leicht abgerundet und in der Mitte sieht man in der Regel einen ungefärbten Gürtel. Die Stäbchen sind vollständig unbeweglich. In gefärbtem Präparat zeichnen sie sich durch ihr „blasses" Aussehen aus, besonders bei Färbung mit Methylenblau; kräftiger treten sie mit wässerigem Fuchsin hervor. Entfärbt werden sie absolut und schnell (30 Sek. oder weniger) nach Grams Methode, ebenfalls nach Ziehl-Nielsen.

Die Kulturen sind, wenn sie gelingen, sehr üppig und in Bouillon besonders charakteristisch mit einem dichten und zähen Häutchen von eigentümlicher chagrinierter Zeichnung, die von der Bildung von mehr gesättigten, dickeren, dichtgestellten Ringen herrührt. Übrigens will ich hier nicht auf eine nähere Beschreibung der Kulturen eingehen. Die Stäbchen bewahren in diesen ihr kurzes, schlankes Aussehen, jedoch neigen sie bei fortgesetzter Züchtung zur Bildung von Involutionsformen. Sie bilden Ketten von mehreren Gliedern und manchmal sogar ziemlich lange Fasern; namentlich nach Züchtung auf Serum kann man auch dickere, geschwollene Glieder in den Ketten finden. Sporenbildung wird niemals gesehen. Die Farbenreaktion verändert sich nicht, aber viele der Stäbchen werden noch blasser als sonst. Bei Überimpfung nehmen sie wieder ihre alten Charaktere an.

In Anbetracht der Häufigkeit, womit sich die oben beschriebenen Stäbchen bei Psoriasis nachweisen ließen, fand ich es berechtigt, einige Einimpfungsversuche zu machen. Da sich Psoriasis durch eine Läsion der Haut hervorrufen läßt, die gerade die Papillenschicht erreicht, und da die Stäbchen gewöhnlich bei Züchtung aus dieser gefunden wurden, so meinte ich die besten Bedingungen durch Einreiben der Kulturen in eine oberflächliche Ritzwunde zu erhalten. Dies habe ich bei zwei Psoriasispatienten gemacht und drei Mal bei einem Nicht-Psoriatiker, teils nach gründlicher Reinigung der Haut, teils ohne eine solche. Bei dem einen Patienten versuchte ich auch den Boden „vorzubereiten" durch Hervorrufen eines dauernden hyperämischen Zustandes der Haut durch Uviollichtbestrahlung. Ich nahm die Einimpfung mit den sehr kleinen Staphylokokken vor, die ja auch recht häufig vorzukommen schienen, und mit einer der Stäbchenformen. Es wurden immer zahlreiche Ritzwunden zur Kontrolle angelegt, teils auf desinfizierter Haut, teils ohne Vorbereitung. Das Resultat war in allen Fällen vollständig negativ.

Dies ist in Kürze Alles, was meine Untersuchungen — mangelhafte, räume ich ein — im Hinblicke auf die Bakteriologie des Leidens gebracht haben. Sie haben gezeigt, daß die Effloreszenz wohl Mikroben enthält und, wie es scheint, in bedeutend reichlicherer Menge als die umgebende gesunde Haut;



aber kaum solche, welche nicht zu den allgemein auf der Haut vorkommenden oder mehr zufälligen Parasiten gehören. Denn hierzu gehören wohl auch die häufig gefundenen schlanken Stäbchen, so weit man aus den ganz gewiß zu wenigen Impfungsversuchen schließen soll. Insofern können wir also Sabouraud darin Recht geben, daß die Psoriasis bis auf weiteres als ein amikrobielles Leiden zu betrachten ist. Und es ist wohl auch richtig, wenn er gerade aus seinen Erfahrungen über Psoriasis den Schluß zieht, daß banale Mikroben nicht ganz so leicht durch eine jede Epidermisabschilferung dringen können, wie man zu glauben geneigt ist.

Aber das Mißverhältnis zwischen dem Resultat der Züchtungen und dem Eindruck, den man beim Suchen nach Bakterien in den Schnitten bekommt, könnte doch darauf hindeuten, daß fortgesetzte Arbeit vielleicht nicht ganz hoffnungslos sein würde. Selbst unter der Hornschicht, wo man bei direkter Mikroskopie niemals die geringste Andeutung von Bakterien sieht, zeitigt die Züchtung doch in einer sehr großen Anzahl Fälle ein positives Resultat. Die hier besprochenen sehr feinen und blassen Stäbchenbakterien sind ein Beispiel dafür, wie schwer es sein kann, Bakterien in Schnitten zu sehen. In einem einzelnen der Fälle (XVII), der später besprochen werden soll, gaben diese Stäbchen sofort so üppige Kulturen, daß ein Übersehen derselben bei der Mikroskopie der Effloreszenz von vornherein für unmöglich gehalten werden müßte. Und doch sah ich niemals diese Stäbchen in Schnitten, weder hier noch in fünf anderen Fällen, wo ebenfalls sowohl histologische wie bakteriologische Untersuchung vorgenommen wurden. Dahingegen gelang es mehrere Male sie zwischen den Hornlamellen bei Färbung abgeschabter Schuppen nachzuweisen.

Soll jedoch etwas in der Richtung der Entdeckung der Psoriasismikrobe erreicht werden — falls sie nicht nur ein Gedankenprodukt ist — muß allein hiefür eine ganz bedeutende Arbeit eingesetzt werden. Die Erfahrungen beim Ekzem, wo die Untersuchungen mit bedeutend größerem Eifer betrieben wurden, zeigen zur Genüge die Schwierigkeit der Aufgabe.



VI.

„Dans une étude, sur quelque point de pathologie que ce soit, la principale préoccupation d'un anatomiste doit être de comprendre et de faire comprendre les faits qui dominent l'évolution de la lésion, ceux qui expliquent son mécanisme. A coté de ces faits-là, le reste n'est que broutilles."

Sabouraud 1899.

So stehen wir denn wiederum der großen Frage gegenüber: Was ist Psoriasis? Haben die hier mitgeteilten Untersuchungen uns der Frage näher gebracht? Haben sie einen neuen Ausblick auf die Natur der Krankheit eröffnet, oder haben sie wenigstens einer einzigen der früher aufgestellten verschiedenartigen Auffassungen eine solche Stütze geben können, daß deren Berechtigung klar wird? Es müßte, wie ich im Beginne erwähnte, doch zu erwarten sein, daß man nach und nach zu einer Einigung betreffs des anatomischen Aussehens des Leidens gelangt und dadurch zu der richtigen Auffassung seiner Natur und Pathogenese geleitet wird, selbst wenn die Ätiologie beständig Gegenstand der Diskussion sein sollte. Versuchen wir also zu sehen, ob die Veränderungen in der Haut, wie sie hier geschildert sind, nicht in einer ganz bestimmten Richtung weisen.

Wir haben die Psoriasis als ein Leiden kennen gelernt, das Veränderungen sowohl im Epithel als in dem obersten Teile des Coriums zur Folge hat. Und, wie wir gesehen haben, treten die ersten Spuren so frühzeitig an beiden Stellen auf, daß es schon aus diesem Grunde unmöglich ist zu sagen, wo der Prozeß seinen Anfang nimmt. Wir müssen unsere Zuflucht zu dem Charakter und der Intensität der Veränderungen nehmen. Aber hier ist es nach meiner Ansicht leicht zu sehen, daß das Hauptgewicht auf das Epithel gelegt werden muß. Nicht nur sucht der Prozeß von Anfang an hinaus zur Oberfläche zu gelangen, wie dies der Verlauf vom frühzeitigsten bis zum letzten Stadium immer wieder bezeugt; sondern die Epithelveränderungen erreichen schnell eine solche Mächtigkeit und treten mit so bedeutend größerer Vielfältigkeit vor denen des Bindegewebes auf, daß sie unwillkürlich die größte Aufmerksamkeit auf sich lenken.



Was geht denn mit dem Epithel vor sich? Erstens eine abnorme Bildung der Hornschicht, wobei diese nicht nur reichlicher als gewöhnlich gebildet wird, hypertrophiert, sondern außerdem in der Entwicklung behindert wird. Die Hyperkeratose wird von Parakeratose begleitet. Unter der veränderten Hornschicht ist der übrige Teil des Epithels mittlerweile in lebhafter Tätigkeit. Teils wird die abnorme Hornbildung vorbereitet, teils strebt das Epithel nach einer Massenvermehrung, die wesentlich in der Verlängerung der interpapillaren Fortsätze zum Ausdruck kommt, während das Bindegewebe seinerseits sich diesem mit vermehrten Widerstande zu widersetzen scheint, weshalb die Hypertrophie über den Papillen weniger hervortritt oder mehr oder weniger ausgesprochener Atrophie weicht.

Aber keiner dieser Veränderungen läßt sich mit gutem Grunde ein höherer Grad von Selbständigkeit beimessen. Die Hyper- und Parakeratose läßt sich wohl in den allerfrühesten Stadien nachweisen, sobald man überhaupt auf das Auftreten der Krankheit schließen kann. Aber der spätere Verlauf zeigt bald, daß die übrigen Veränderungen an Mächtigkeit zunehmen können, ohne daß die der Hornschicht immer gleich in entsprechendem Verhältnis mitfolgen; ja — sowohl von Anfang an als später kann, außen in der Peripherie der Effloreszenz, eine vollständig normale Hornschicht ein krankes Epithel überdecken, jedenfalls eine Zeit lang. Es geschieht nur nicht so häufig, daß man früh genug kommt umdas allererste Stadium zu sehen, und vielleicht hat gerade dieses Verhältnis Sabouraud die unbestimmten Angaben über die Hornschicht diktiert, die den ersten kleinen Abzeß im Epithel überdeckt. Die Akanthose ist vom Beginn an kaum sicher vorhanden, und einige Zeit hält sie sich recht im Hintergrunde; erst im späteren Verlauf nimmt sie überhand und tritt in älteren Stadien am stärksten hervor. Andererseits scheint sie ganz gewiß diejenige der Veränderungen zu sein, die sich am längsten hält.

Aber sowohl die Parakeratose als die Akanthose sind nur ein Ausdruck der Reaktion des Epithels auf eine schädliche Einwirkung, überdies der erste und natürlichste Ausdruck hierfür. Sie erfordern zu ihrem Auftreten eine vermehrte seröse

Zuströmung vom Bindegewebe, wahrscheinlich entzündlicher Natur (Bizzozero) und wir finden deshalb auch das Ödem im Epithel mehr oder weniger deutlich bei Psoriasis. Es kann weitere Folgen in der Richtung einer Umbildung der Zellen nach sich führen und tut es ja auch, wie wir sahen. Aber alles eingerechnet ist nicht eine dieser Veränderungen, weder in Form oder Intensität, noch in ihrem gegenseitigen Verhältnis, der Psoriasis eigentümlich. Wir treffen ganz dasselbe beim Ekzem und allen anderen Hautkrankheiten, die von Anfang an das Epithel interessieren, bald in geringerem, bald in noch höherem Grade. Neben dem serösen Exsudat tritt ja auch ein zelluläres auf. Allein durch seine Form, aber auch oft durch seine Mächtigkeit lenkt es bedeutend größere Aufmerksamkeit auf sich als das Ödem. Und doch spielt es sicher nicht, wie dieses, eine entscheidende Rolle für die typischen Epithelveränderungen.

Inwiefern die Leukozyten, wie Bosellini meint, imstande sind, das Epithel zur Proliferation zu erwecken, ist natürlich schwer zu entscheiden. Ebenso, welchen Anteil sie an der mehr oder weniger ausgesprochenen Zellendegeneration haben. Bei der Parakeratose ist es jedoch augenscheinlich, daß sie von dem Vorhandensein der Leukozyten ganz unabhängig ist. Sie tritt wohl in Wirksamkeit, wenn das Epithel sich wiederum von seinen Gästen trennen soll; aber sie tritt ebenso gut auf jedem anderen Punkte in der Effloreszenz auf und in der Regel in bedeutend größerem Umfange als die Wanderzellen. Schütz und Bosellini sind ganz derselben Anschauung von der Unabhängigkeit der Leukozytenanhäufungen und der Parakeratose von einander und Burgener kommt zu demselben Resultat. Ebenso Bizzozero auf Basis seiner experimentellen Studien. Pinkus, der sich sonst durch eine scharfe und natürliche Auffassung auszeichnet, findet erst einen genetischen Zusammenhang zwischen diesen zwei Prozessen wahrscheinlich, und unmittelbar darauf schließt er jede Möglichkeit eines solchen aus. Kromayer mißt offenbar der „Exozytose" eine entscheidende Bedeutung für die Störungen in der Bildung des Keratohyalins und der daraus folgenden Bewahrung der Kerne der Hornzellen bei; aber er räumt doch ein, daß die Körnerschicht fehlen kann, selbst wenn keine Leukozyten an derselben Stelle im Epithel gefunden werden. Es ist wohl eher das gleichzeitig mit den Leukozyten und unabhängig von diesen zuströmende seröse Exsudat, das allein Parakeratose und Akanthose bedingt, während die Zelleneinwanderung als solche ein den Epithelveränderungen ziemlich gleichgültiges Moment ist, das ein ganz anderes Ziel verfolgt. Aber beide im Verein bringen Störung in die Struktur des Epithels.





Dieser zelluläre Exsudationsprozeß, ist es, der die am meisten charakteristische Veränderung im Epithel bei Psoriasis ausmacht. Nicht nur durch die Form, die in ihren höchsten Graden zu einer ausgesprochenen, aber immer doch nur mikroskopisch nachweisbaren „Abszeßbildung“, so zu sagen einer „Suppuration“ im Epithel einer für dieses Gewebe ganz fremden Reaktionsweise führt; sondern auch, und vielleicht noch mehr, durch ihren ganz eigentümlichen Verlauf. Die Veränderungen im Korium sind, wie hervortretend sie auch sein mögen, bedeutend weniger kompliziert und sicher von sekundärer Bedeutung. Sie sind einfach alle zusammen nur ein Ausdruck für einen Exsudationsprozeß, den die Veränderungen im Epithel notwendigerweise voraussetzen müssen. Das Ödem im Bindegewebe ist der Vorläufer der serösen Exsudation im Epithel mit ihren Folgen; und die Zellenanhäufungen um die Gefäße sind die Depots, aus denen die Leukozyten gegen und in die Oberhaut entsendet werden. Die Gefäßerweiterung hat kaum eine selbständige Bedeutung; sie reicht nicht über das hinaus, was eine einfache Folge der Exsudation sein kann und vom Anfang an ist sie, wie nachgewiesen, sehr wenig hervortretend. Das Bindegewebe reagiert auf den Prozeß mit einer mehr oder weniger deutlichen Proliferation der fixen Zellen. Und dies ist Alles, was vor sich geht. Die Veränderungen sind überdies ausschließlich an den Teil des Korium geknüpft, der physiologisch mit dem Epithel zusammengehört und der gleichzeitig mit den tieferen Schichten des Epithels reagieren muß. In der Tiefe des Korium geht gar nichts vor sich, oder die Infiltration erstreckt sich höchstens hie und da mit einem einzelnen Gefäß tiefer hinab, fast zufällig und nur in älteren Stadien. Der Prozeß im Bindegewebe beginnt niemals unter den Papillen oder dem allerobersten Teil der subpapillaren Schicht.

Die Exsudation in der Gefäßhaut läßt sich ganz gewiß gleichzeitig mit den allerersten Spuren von Veränderungen, die überhaupt einen beginnenden Psoriasisflecken in der Ober-



haut, andeuten können, nachweisen. Aber dies ist auch eine Notwendigkeit infolge der Rolle, die die Leukozyteneinwanderung ins Epithel schon zu diesem Zeitpunkt spielt. Den Veränderungen des Korium größere Bedeutung als denen des Epithels beizumessen, sie zu dem „Primären" in diesem Verband zu machen, wie es so oft geschehen ist, scheint mir indessen ein Gesichtspunkt zu sein, der sich auf die Dauer nicht verteidigen läßt, sowohl in Anbetracht der Form, unter der sie auftreten als mit Rücksicht auf den Charakter und den Grad der Epithelläsionen. Und wie will man sich dann den epithelialen „Suppurationsprozeß" erklären? Das wird sicher sehr schwer fallen und selbst die, die, wie z. B. Bosellini und Pinkus, sein Vorhandensein anerkennen, machen denn auch keinen diesbezüglichen Versuch. Ihn als ein sekundäres, zufälliges und zu Psoriasis gar nicht in Beziehung stehendes Phänomen zu betrachten, widerstreitet doch zu sehr der Regelmäßigkeit, womit wir ihn vom ersten Beginn des Leidens bis zu dessen Abschluß auftreten sehen. Im Gegenteil — der Epithelabszeß gehört mit zu dem mikroskopischen Bilde der Psoriasis, ohne ihn ist es unvollständig! Und der Gedanke, die Leukozyteneinwanderung in das Epithel sollte eine Form sein — eine vollständig neue Form — für die Bestrebungen des Bindegewebes sich von dem Exsudate zu befreien, also ein Glied in einem Regenerationsprozesse, dies entbehrt jeglicher Voraussetzung. Wozu dann die Abszeßbildung?

Nein — diese und, wo der Prozeß weniger intensiv verläuft, eine entsprechende einfachere Leukozytenanhäufung im Epithel, sind das Wesentliche und Eigentümliche der Veränderungen bei Psoriasis, das ist die „Elementarläsion" der Krankheit. Es ist, als ob das Epithel durch eigene Kräfte, d. i. durch Akanthose und Parakeratose, womit es alleine imstande ist sich zu verteidigen, nicht vermag die Gefahr schnell genug abzuwehren. Es muß Hilfe von der Gefäßhaut geholt werden, die auf die einzigst denkbare Weise durch Entsendung der Leukozyten in die Oberhaut antwortet. Wir werden Zeuge eines regulären Kampfes. Den Angriff können wir uns von außen gegen die feste Schutzwehr der Haut, die Epidermis, geführt denken. Der Feind, das unbe-



kannte X, bahnt sich durch die Hornschicht einen Weg. Die Verteidigungstruppen, die Leukozyten, rücken aus ihren Standquartieren im Korium vor und der Angriff wird zurückgeschlagen. Aber er wird immer wieder erneuert, bald an dieser Stelle, bald an anderen Punkten, und mehr und mehr Truppen müssen ins Feuer gesendet werden. Gleichzeitig wird die feste Schutzwehr durch die Akanthose verstärkt und die Gefallenen, Freunde und Feinde durcheinander, werden von der Parakeratose zur Seite geschoben. Die Entscheidung schwankt lange hin und her. Ist der Feind schließlich in die Flucht geschlagen, ziehen die Verteidiger ihre Truppen zurück, halten sie jedoch noch einige Zeit in der Nähe des Epithels in Bereitschaft.

So ist der Verlauf. Jeder kann das Bild variieren wie er will, nach den Aufschlüssen über die einzelnen Veränderungen, die früher gegeben sind. Aber der Gesamteindruck läßt sich kaum verändern. Der epitheliale „Abszeß" ist sehr flüchtig. Er führt sicher in der buchstäblichen Bedeutung des Wortes ein Eintagsdasein. Aber es entstehen ununterbrochen neue, so lange der Prozeß erhalten wird. Der Psoriasisfleck wächst nur durch rhythmische Wiederholung der Elementarläsion. Um diese verbreiten sich die anderen Veränderungen im Epithel, langsamer hervortretend, aber auch dauernder von Natur, gleichwie die Infiltration im Korium. Doch selbst die schreiten nicht gleichmäßig vorwärts, sondern folgen der Entwicklung des Suppurationsprozesses in Sprüngen. Ein beständiger Wechsel in der Intensität ist betreffs aller Veränderungen das Charakteristische bei der Krankheit. Die Unruhe wird von Ruhe abgelöst. Der Gesamteindruck des mikroskopischen Bildes zeigt einen Zustand beständigen Wechsels.

Im Kleinen spiegelt sich hier ab, was wir im Großen von dem Verlaufe sehr vieler Psoriasisfälle kennen; wo die Heilung eben unter dem Gebrauche passender Mittel im Gange ist, werden wir von neuen Ausbrüchen in den alten, noch nicht ganz verschwundenen Flecken überrascht. Und jeder einzelne ist bald ganz von seiner Schuppe bedeckt, bald von einer hyperämischen Zone umgeben, welche neue Wirksamkeit in der Peripherie kennzeichnet. Bei ganz kleinen Effloreszenzen soll, wie von Pinkus beschrieben, das rauhe, grobkörnige Aussehen der Oberfläche ein Ausdruck sein für das ungleichmäßige Auftreten der Para-



keratose an vereinzelten Punkten. Durch Entwicklung und Zusammenfließen derselben entsteht die Schuppe.

Welcher Natur sind nun diese Veränderungen im Epithel und damit die ganze Krankheit? Es können wohl nicht verschiedene Meinungen darüber bestehen, daß es sich um einen Entzündungsprozeß handelt. Die Auffassung dieses Begriffes hat ja, seit der Diskussion über die Berechtigung ihn auf Psoriasis anzuwenden, große Umwälzungen erfahren. Aber selbst auf die, die Unna darin nicht folgen können, schon in der Parakeratose und in der Akanthose einen Ausdruck für eine Entzündung im Epithel zu sehen, muß die Leukozyteneinwanderung überzeugend wirken. Nicht allein durch ihre Reichlichkeit und die Regelmäßigkeit, womit sie auftritt, noch mehr durch ihre typische Form, den mikroskopischen, epithelialen „Abszeß", bezeichnet die „Exozytose" wirklich einen Suppurationsprozeß — en miniature.

Die Veränderungen in der Gefäßhaut sind weder primär noch sekundär, sondern sicher gleichzeitige und naturnotwendige Wirkungen derselben Ursache. Inwiefern man auch diese als eine Entzündung charakterisieren will oder, wie Sabouraud, sich damit begnügen von einem „leukozytären Ödem" zu sprechen, ist Geschmacksache. Aber in der Regel treten diese Veränderungen immer mit solcher Intensität auf, daß ihre Bedeutung für die Vollständigkeit des mikroskopischen Bildes nicht übersehen werden kann.

Psoriasis muß hiernach als eine Entzündung in der Oberhaut und den obersten Schichten der Gefäßhaut aufgefaßt werden. Aber diese Entzündung verläuft auf eine ganz typische Art, die dem Leiden ihren eigentümlichen Charakter verleiht. Es ist eine „Suppuration", die gleichzeitig und schubweise an vielen verschiedenen Punkten im obersten Teile des Epithels unter der Hornschicht auftritt, die aber an jeder einzelnen Stelle niemals über eine gewisse, nur mikroskopisch nachweisbare Größe hinausreicht. In Übereinstimmung hiermit ist ihre Wirkezeit von äußerst kurzer Dauer, aber sie trägt die Möglichkeit der Wiederholung in sich. Dieselbe Kraft, die den Suppurationsprozeß in Gang setzt,



ruft auch reaktive Veränderungen des Epithels selbst und der Gefäßhaut unter diesem hervor, u. zw. in bedeutend weiterer Ausdehnung. Um jeden einzelnen kleinen „Abszeß", der den Punkt kennzeichnet, wo der Angriff stattgefunden hat, verbreiten sich die Wirkungen in anscheinend unnötigem Umfange. Möglicherweise um die Widerstandsfähigkeit des Epithels zu erhöhen und neue Angriffe abzuwehren, was nur sehr selten gleich gelingt. Oder auch, und wohl eher, als Reaktion auf Einflüsse anderer Art, die von dem zentralen Angriffspunkte ausstrahlen. Erst wenn etliche solche kleine Leukozytenhaufen mit umgebender Reaktionszone auf einer begrenzten Partie versammelt sind, entsteht der makroskopisch sichtbare Psoriasisflecken. Aber schon dann kann die Abszeßbildung, die Elementarläsion, sich viele Male wiederholt haben.

Es ist leicht zu verstehen, daß der frühere Streit, inwiefern die Läsion schon zu diesem Zeitpunkte von einer Schuppe bedeckt ist oder sich nur als ein hyperämischer Flecken zeigt, mit anderen Worten, welches dieser zwei Dinge als Ausdruck für Veränderungen in der Hornschicht resp. im Korium, das primäre ist, in Wirklichkeit ganz vergeblich ist. Die Schuppenbildung hängt ausschließlich von der Mächtigkeit ab, womit der Prozeß angreift. Die Hyperämie, die der Suppuration im Epithel folgt, wird überall sichtbar, wo die Schuppe sie nicht deckt; deshalb auch in der Peripherie selbst der größten Flecke, wenn sich das Leiden noch ausbreitet. Aber die Hornschicht oben drüber ist nicht normal — jedenfalls nicht auf allen Punkten — was sich ja auch leicht durch Kratzen nachweisen läßt. Brocq hat auf die Frage die rechte Antwort gegeben: sicher ist, daß sobald die Röte deutlich wird, Kratzen auch die Schuppe enthüllt. Selbstverständlich ist es ganz unmöglich zu dem Zeitpunkte, da der Fleck erst sichtbar wird, darauf zu schließen, wo der Ausgangspunkt der Krankheit ist.

Die geringe Größe, die Flüchtigkeit und oftmalige Wiederholung der Elementarläsion, der epithelialen Suppuration, sind die Hauptzüge, die das mikroskopische Bild der Psoriasis charakteristisch machen. Das ist die „kutane, histologische Formel" der Krankheit, wie Sabouraud sagt, und diese ist konstant. Aber gleichzeitig sind auch die übrigen reaktiven Veränderungen einem ähnlichen eigentümlichen, aber langsamer verlaufenden Wechsel an Stärke unterworfen. Daher stammt die Mannigfaltigkeit der Bilder, von der es mir hoffentlich gelungen ist einen Eindruck zu geben.

Uns werden aber Überraschungen in der einen oder anderen Richtung nicht erspart, und die Möglichkeit ist nicht ausgeschlossen, daß man dazu kommen kann, seine Untersuchungen zu einem Zeitpunkte anzustellen, da so zu sagen jegliche Spur der epithelialen Suppuration momentan verschwunden ist. Der intermittierende Zustrom von Leukozyten kann aufhören, der Rythmus, sogar für eine verhältnismäßig längere Zeit unterbrochen werden. Aber dies geschieht nie in ganz frischen Fällen; nur in älteren Stadien können, offenbar aber nur sehr selten, die epithelialen Abszesse ganz fehlen. Sabouraud hat selbst diese Zufälligkeit richtig zu schätzen verstanden. In einem meiner eigenen Fälle (VII) fehlte so zu sagen jede Spur von Leukozyten im Epithel.

In der Regel wird jedoch die Schuppe noch Zeugnis von dem Suppurationsprozesse ablegen, dessen Erneuerung vielleicht gerade im Augenblicke aufgehört hat. Und hierdurch wird gerade deren Aussehen zu einer so wertvollen Hilfe für die Diagnose, wie Sabouraud dies angibt, und wie übrigens auch Schäffer bei seinen vergleichenden Untersuchungen fand. Daß man andererseits auch so zu sagen zu früh mit seiner Untersuchung kommen kann, so daß die Suppuration im Epithel, wo sie im Anbeginn mit geringer Intensität vor sich geht, noch nicht so weit gekommen ist Abszesse in die Hornschicht hinaus zu schieben, selbst wenn die Flecken schon für das bloße Auge sichtbar sind, davon habe ich auch ein Beispiel gesehen. (Fall XVI.)

Das klinische Bild der Psoriasisflecken trägt nicht das Gepräge der suppurativen Natur dieses Leidens. Die Schuppe ist in aller ihrer Eigentümlichkeit ganz gewiß ein Resultat dieser Suppuration; aber ihre durchgehends ausgeprägte Trockenheit erweckt nicht den Verdacht auf das oft besonders reichliche zelluläre Exsudat. Nur in einem einzigen Falle (XXI) konnte ich schon aus dem Aussehen der Schuppe auf die großen Leukozytenanhäufungen schließen, die sie denn auch wirklich enthielt, vorwiegend als sehr dichte und langgestreckte Infiltrate zwischen den äußerst schmalen Lamellen. Klinisch präsentierte diese Psoriasis sich mit sehr reichlicher aber schnell abfallender Schuppenbildung. Und in den losen, dünnen, grauweißen, noch die Flecken bedeckenden Schuppen sah man an vielen Stellen ganz kleine, mehr gesättigte, gelbweiße Punkte, die im Begriffe standen, in etwas größeren, unregelmäßigen Figuren zusammenzufließen. Es gehört sicher zu den großen Ausnahmen,



daß die „Abszesse“ dergestalt makroskopisch sichtbar werden, und ich habe niemals bei anderen Verfassern Schuppen von dem hier genannten, charakteristisch gefleckten Aussehen beschrieben gefunden. Übrigens ergab die Mikroskopie, daß es sich um einen vorübergehenden Zustand handelte. Die Suppuration im Epithel trat nämlich, obwohl noch recht reichlich, nicht mit derselben Ausbreitung wie in der Hornschicht auf, sondern in mehr begrenzten Abszessen mit größeren Zwischenräumen. Und der Verlauf paßte hierzu, indem die Schuppen auf einer unbehandelten Partie nach und nach dichter wurden, die Flecken besser deckten und das eigentümliche gelbgefleckte Aussehen verloren.

Die Abszeßbildung läßt sich sonst immer nur mit Hilfe des Mikroskopes nachweisen. Und doch gibt es andere Fälle von Psoriasis, ganz gewiß sehr seltene, wo die Exsudation aus diesem oder jenem Grunde klinisch nachweisbar ist. Hiermit sind nicht die recht häufigen „ekzematisierten“ Formen gemeint, wo das Bild ein komplizierteres ist. Aber bisweilen nimmt die Schuppe, in der Regel auf allen Flecken auf einmal, ein mehr feuchtes Aussehen, eine klebrige, „fettige“ Konsistenz an; man ist berechtigt, sie eher einen Schorf als eine Schuppe zu nennen. Es handelt sich um die von Rasch beschriebene Psoriasis „impetiginiformis“, die wohl, allenfalls zum Teil, mit der Psoriasis „rupioides“ früherer Verfasser (Jamieson, Mc. Call Anderson) identisch ist, und nur als eine besondere Entwicklung von Sabourauds „Psoriasis à squâmes stéatoides“, mit deren großen zusammenfließenden Elementarläsionen, betrachtet werden muß. Es sind immer sehr akut entstandene und schnell ausgebreitete Fälle von Psoriasis, deren wahre Natur sich vom Beginn, gerade auf Grund der Schorfbildung, schwer erkennen läßt.

In dem von mir hier untersuchten Falle (XXIV) zeigte die Mikroskopie jedoch eine typische Psoriasis, nur mit einer besonders reichlichen Zellenauswanderung, die zur Bildung durchgehends sehr großer und wegen der gleichzeitig mächtigen serösen Exsudation, besonders „feuchter“ Abszesse, zu reichlicher Aussprengung eitergefüllter Höhlungen führte, die ihren Charakter ein Stück hinauf in die parakeratotisch gebaute Hornschicht (Fig. 24) bewahrten, und diese dadurch zu einem Schorf umbildeten. Ich meine deshalb, daß diese „impetiginösen“ Fälle nur eine von unbekannten Verhältnissen bedingte Steigerung der Intensität der gewöhnlich bei Psoriasis vorkommenden Veränderungen bezeichnen. Es liegt kein Grund vor, sie als das Resultat sekundärer „fremder“ Einwirkung zu betrachten. Daß es auch hier nicht gelang, nur eine Spur von mikrobieller Infektion in der Effloreszenz nachzuweisen, bestärkt mich nur in meiner Meinung.

Da die Untersuchungen uns also dazu geführt haben, die Psoriasis als eine rhythmisch wiederholte, nur mikroskopisch nachweisliche „Suppuration“ aufzufassen, die ausschließlich ihren Sitz in der obersten Schicht der Oberhaut unter der



Hornschicht hat, und die begleitet wird von mehr ausgebreiteten Veränderungen im Epithel, in den Papillen und im subpapillaren Bindegewebe, in einer für diese Gewebe natürlichen Form der Reaktion, aber ohne selbständige Bedeutung, so muß der Gedanke an einen parasitären Ursprung der Krankheit naheliegen. Ferner wird man, auf Grund des ausgeprägten epithelialen Charakters des Prozesses, auf den Gedanken einer von außen kommenden Infektion geleitet. Dies ist denn auch die gewöhnliche Annahme bei denen, die an die parasitäre Natur des Leidens glauben, und Radcliffe Crocker steht sicher recht allein mit seiner Ansicht, daß der Parasit wohl ursprünglich der Haut von außen eingeimpft wird, aber daß der symmetrische und schnell verbreitete Ausbruch der Krankheit auf hämatogenem Wege entsteht. In vielen Fällen könnte diese Auffassung wirklich ansprechend und passend erscheinen; aber für die meisten wird sie sicher schwer erklärlich. Unna (78) findet sie unvereinbar mit der Art, wie die Rezidive am häufigsten entstehen, nämlich in der Umgebung früherer Ausbrüche.

Es ist zu bedauern, daß wirkliche Untersuchungen in dieser Richtung — nicht theoretische Argumente, von denen es genug gibt — bisher keine Bekräftigung einer Infektion bringen konnten. Aber die Verneinung ist ebenso wenig berechtigt. Ich will nicht näher darauf eingehen, was seitens der Klinik zur Verteidigung für oder zum Angriff auf die Möglichkeit der parasitären Theorie angeführt wurde. Jedoch kann ich nicht unterlassen, auf ein paar einzelne Verhältnisse hinzudeuten, die für diese Möglichkeit sprechen, die aber teils gewöhnlich zu wenig hervorgehoben werden, teils vielleicht nicht früher bemerkt worden sind.

Ich denke hier erstens an die Bedeutung einer traumatischen Läsion der Haut als Ausgangspunkt für den ersten Psoriasisausbruch, ein Verhältnis, auf das auch Neisser größeres Gewicht gelegt hat. Ein Fall wie Nr. XVII ist außerordentlich lehrreich. Der Pat., der niemals früher Psoriasis gehabt hatte, bekam eine Hautverletzung auf dem einen Schienbein. Diese bedeckte sich mit einem impetiginösen Schorf und wollte nicht heilen. Nach einiger Zeit nahmen die Ränder der Läsion einen anderen Charakter an und im Anschluß hieran entstand nun ein akuter und sehr ausgedehnter Ausbruch von Psoriasis, während die ursprünglich impetiginöse Wunde heilte und zu einer typischen, schuppenden Psoriasisplaque umgebildet wurde, größer



als alle die anderen Flecken. Von diesem Falle wurden zufällig die früher erwähnten feinen, blassen Stäbchenbakterien gezüchtet, sowohl vom „Primärmedaillon" als von anderen Flecken, in einer solchen Menge, daß ich eine Zeitlang die schwache Hoffnung nährte, dem „Bacillus psoriatidis" auf die Spur gekommen zu sein. Später sah ich einen ganz ähnlichen Fall, wo ein junges Mädchen sich beim Baden das Bein verletzt und eine schorfbedeckte Wunde bekommen hatte, die nicht heilen wollte. Und im Anschluß hieran bekam sie ihren ersten und mächtigen, schnell entwickelten Psoriasisausbruch. Da ich sie sah (in meiner Privatpraxis), nahm gerade der erste und am stärksten infiltrierte Fleck den Platz der ursprünglichen Läsion ein.

Solche Fälle sind ja gar nicht unbekannt. Aber diese typische Entwicklung einer Psoriasis bei Personen, die niemals früher an dieser Krankheit gelitten haben, aus einer Initialläsion, entstanden auf Basis einer Laesio continui, analog der nicht so ganz seltenen Mitteilungen über eine „Psoriasis vaccinal", scheint mir stärker für ein infektiöses Leiden zu sprechen, als alle Analogieschlüsse von anderen Hautkrankheiten mit ähnlicher Ausbreitung und ähnlicher Verlauf und bekannter Ätiologie. In der Regel genügt wohl eine weit geringere, vielleicht gar nicht merkbare oder sogar gar nicht mit unseren jetzigen Hilfsmitteln nachweisliche Läsion der Haut als Eingangspforte für den unbekannten Parasiten. Auf die Bedeutung von Traumen für das Entstehen des Leidens ist ganz gewiß häufiger hingewiesen worden; aber noch mehr von Anhängern der Rolle des Nervensystems als ätiologischem Faktor, für welche also eine Solutio continui nicht notwendig ist.

Gewöhnlich führt man ja bei Psoriasispatienten eine Behandlung aller Flecken auf einmal durch. Während meiner Arbeit ließ ich jedoch öfters einen einzelnen Teil des Körpers einige Zeit unbehandelt. Es passierte nun in einem einzelnen Falle, daß der Patient in diesem Zeitraume einen neuen Ausbruch seiner Krankheit erhielt und daß dieser dann ausschließlich auf dem nicht salbenbedeckten Arm lokalisiert war, während der andere und der ganze übrige Teil des Körpers verschont blieb. Ich führe dies nur als ein Moment an, das auch zu gunsten der Infektionstheorie sprechen kann. Jedoch weiß ich nicht, ob es mehr als ein reiner Zufall gewesen ist.

Wenn man aus obenstehenden kurzen Bemerkungen mit Recht schließen will, daß ich selbst an einen parasitären Ursprung der Psoriasis glaube, muß ich im Interesse der Wahrheit auch auf einen Punkt aufmerksam machen, der mir hiermit unvereinbar erscheint — oder wenigstens mit einer exogenen Infektion. Das ist die Form von Nagelveränderung, die „état pointillé" benannt wird, und die von vielen als eine typische, vielleicht die am meisten typische, Nagelpsoriasis betrachtet wird. Nach Schütz beginnt das Leiden als punktförmige Erythempunkte in der Lunula unter der Hornschicht, und dies soll so charakteristisch sein, daß man allein hieraus, selbst wenn an anderer Stelle des Körpers kein Ausbruch zu finden ist, die Krankheit dia-



gnostizieren kann. Ich selbst habe einen solchen Fall mitgeteilt (24), der überdies der erste Ausbruch bei dem betreffenden Patienten sein sollte. Aber ich räume ein, daß es sehr schwer sein wird zu erklären, wie Parasiten unter den Nagel an dessen Basis hineinkommen können, wenn dessen Umgebungen vollständig normal sind. Merkwürdigerweise hat von den Gegnern der Infektionstheorie, so weit ich zu finden vermochte, nur Kuznitzky von diesem Argumente Gebrauch gemacht.

Die Auffassung, zu der meine Untersuchungen über die histologischen Veränderungen bei Psoriasis mich allmählich betreffs der Natur des Leidens gebracht haben, fällt also im Wesentlichen vollständig mit Munros und Sabourauds Anschauungen zusammen. Die Hauptveränderung ist eine Leukozytenzuströmung zum Epithel mit Anhäufung der Wanderzellen direkt unter der Hornschicht, in ihrer am meisten ausgeprägten Form eine mikroskopische „Abzeß"-bildung, wahrscheinlich der Ausdruck für eine Reaktion gegen den Angriff eines von außen kommenden, noch unbekannten Parasiten. Doch muß man wohl Munro Recht geben, wenn er einräumt, daß andere Hypothesen zur Erklärung der Zellenanhäufungen erlaubt sind. Die übrigen Veränderungen können wohl mehr oder weniger gleichzeitig mit diesen auftreten; aber ihre Bedeutung ist im Verhältnisse zu dieser Suppuration nur sekundär.

Aber bezüglich der Pathogenese, der Erklärung, wie diese Abszesse sich bilden, kann ich nicht Munro und Sabouraud nicht folgen. Diese meinen eine mikroskopische Läsion der Hornschicht gesehen zu haben, eine flache „Erosion", die das darunter liegende Epithel entblößt. Hierhin steuern die Leukozyten und sammeln sich nach und nach in immer größerer Anzahl in der kleinen schalenförmigen Vertiefung. Der erste Abszeß sollte sich also direkt auf der Oberfläche des lebenden Epithels bilden, so zu sagen in der Hornschicht, aber nicht von dieser überdeckt. Die Konsequenz müßte notwendiger Weise werden, daß alle folgenden Abszesse auf derselben Stelle, wie überhaupt jeder Abzeß, der unter der Psoriasisschuppe entsteht, Keimen zuzuschreiben wäre, die aus diesem oder jenem Grunde an der Grenze zwischen der Hornschicht und dem übrigen Epithel



zurückgehalten und nicht zusammen mit den Leukozytenhaufen die sich um sie sammelten, ausgestoßen wurden. Nur Sabouraud (101) deutet eine solche Erklärung an.

Aber es ist mir niemals möglich gewesen etwas zu entdecken, das diese Theorie stützen könnte. An der Außenkante der Schuppe, also schon mehr oder weniger hoch oben in der Hornschicht, läßt sich sehr wohl eine solche kleine eitergefüllte „Erosion" finden. Sie ist jedoch augenscheinlich nur durch die gradweise Abschilferung der Lamellen entstanden, die an der betreffenden Stelle den kleinen eingetrockneten Zellenhaufen entblößt haben, der wie alle die anderen in der Schuppe eingeschlossen war. In der obersten Epithelschicht hingegen, wo die Abszesse gebildet werden, sind sie immer von der Hornschicht bedeckt, und diese ist vielleicht außerdem immer von Anfang an normal und läßt sich auch später im Verlauf recht häufig vollständig normal über der Leukozytenanhäufung antreffen. Dies muß uns zu der Annahme führen, daß, falls es Parasiten sind, welche die Leukozyten zur Wirksamkeit rufen, diese sich durch eine anscheinend unveränderte Hornschicht und wahrscheinlich späterhin durch die parakeratorisch gebildete, lose gebaute Schuppe, einen Weg bahnen müssen.

Munros und Sabourauds Beschreibung der „Abszesse", überhaupt der „Elementarläsion" bei Psoriasis ist ebenfalls nicht ausreichend, Mantegazzas und Kopytowskis sind schon mehr vollständig. Die Abszesse gehören, wie wir gesehen haben, in bedeutend höherem Grade als nach Ms. und Ss. Angabe dem Epithel an; und ihre Form ist nicht immer so einfach, wie diese Verfasser meinen. Der kleine, flache Zellenhaufen, der in einer schwach gewölbten Aushöhlung in den alleroberstem Schichten des Epithels Platz gefunden hat, ein Bild das wohl den Gedanken von der primären „Erosionsbildung" hervorgerufen hat, wird ganz gewiß häufig genug bei Psoriasis gesehen. Aber nicht nur spätere Stadien zeigen uns oft eine bedeutend mehr vorgeschrittene, wirkliche Abszeßbildung, viele Male von sehr bedeutendem Umfange und mit einem gleichzeitig starken Hervortreten des serösen Exsudates. Das Studium der mikroskopischen Primäreffloreszenz hat ge-



zeigt, daß selbst der allererste Abszeß im Epithel ein derartiges Aussehen annehmen und recht tief hinab zum Papillarkörper reichen kann. Aber auch ein solcher hat selbstverständlich als ein kleinerer Zellenhaufen hoch oben unter der Hornschicht begonnen; dies ist nur bei weitem nicht immer seine bleibende charakteristische Form.

Überhaupt bekommen wir durch Munro und Sabouraud nicht den rechten Eindruck von der Mannigfaltigkeit der Formen, ebenso wenig von den übrigen Veränderungen, die eine Folge der Krankheit sind, und von deren wechselndem Verlauf, der doch auch nicht eine ganz geringe Rolle für das Verständnis des histologischen Bildes spielt. Es macht den Eindruck, als ob das Interesse der Verfasser allzu stark von der Schuppe befangen gewesen ist. Sowohl die Form als der charakteristische Verlauf des Prozesses spiegeln sich, wie sie sagen, in dieser ab — ich gebe dies gerne zu. Mitunter kann sie sogar mehr Aufklärung geben als die ganze übrige Effloreszenz. Aber die Schuppe zeigt uns nicht den Prozeß in Tätigkeit, nur dessen Abschluß. Es ist ein passiver Ausdruck für den tiefer im Epithel vor sich gehenden Prozeß, ein Ausschnitt der Geschichte jedes einzelnen Fleckes und demnach kein zuverlässiger Ausdruck für den augenblicklichen Zustand der Krankheit. Aber deshalb auf seine Weise von nicht geringerer Bedeutung. Es geht nur nichts Wesentliches in der Schuppe vor sich. Die Abszesse werden nicht in der Hornschicht gebildet, sie werden in dieser begraben. Die Psoriasisschuppe ist nur der Kirchhof des Epithels.

Munros und Sabourauds Beschreibung der mikroskopischen Veränderungen ist daher nur ein Schema für das Eigentümliche in der Form und dem Verlauf der Krankheit. Kurz gefaßt aber klar. Vielleicht haben sie dies für notwendig erachtet, um desto kräftiger die vollständig neuen Gedanken auszudrücken, die sie bringen. Ich gebe ihnen meine volle Zustimmung und habe in dem Vorgehenden nur angestrebt, zu der Ausformung und Erweiterung, zum Teil also auch zur Korrektur des Bildes, der es noch bedurfte, beizutragen. Man könnte es merkwürdig finden, daß der originelle Ausblick der



zwei Forscher auf einen an und für sich so einfachen und immer gleichartigen Prozeß bisher keine allgemeine Zustimmung, ja kaum von einer Seite Anerkennung gefunden hat. Ich weiß nun, daß gerade auch hierzu eine Untersuchung von dem Umfange der vorliegenden gefordert wird. Nur hierdurch wird ein solcher Überblick erreicht, daß das mehr zufällige Gepräge, welches wechselndes Alter und Entwicklung, Sitz und Heftigkeit des Prozesses dem Bilde aufdrücken können, nicht befangen macht. Im Anfang meiner Arbeit war ich nämlich eher in heftigem Zweifel über die Richtigkeit der Auffassung der Verfasser; später schwankte mein Standpunkt einige Male und ich endete damit, ihnen unbedingt Recht zu geben. Hoffentlich wird man auch hierin einen Beweis dafür sehen, daß ich nicht mit vorausgefaßter Meinung an meine Arbeit gegangen bin.

Nun eine letzte Frage. Sind die hier geschilderten Veränderungen für Psoriasis so typisch, daß man immer und mit voller Sicherheit die Diagnose dieser Krankheit mittelst des Mikroskops stellen kann, wo die klinische Erkenntnis versagt? Audry (8) spricht dem histologischen Bilde jede Eigentümlichkeit ab. Sabouraud glaubt absolut bejahend antworten zu können. Nach ihm macht sowohl die pathologische Anatomie wie die Bakteriologie die Psoriasis zu einer der am vollkommensten abgegrenzten Krankheitstypen. Zwar verkündigt S. gleichzeitig eine Erweiterung der Grenze für die Type auf Kosten der verwirrten Gruppe: „Seborrheideq, die sich wesentlich dadurch kennzeichnen sollen, daß die „Exozytose“ weniger trocken und isoliert ist, die „Exoserose“ stärker hervortritt. Hier scheint S. auch besonderes Gewicht auf den Bau der Schuppe zu legen. Aber die der Psoriasis eigenen und schlagenden histologischen Kennzeichen werden wir überall wiederfinden, wo sie vorkommen, selbst wenn sie umgeformt sind. Die letzte Hinzufügung erscheint mir nicht viel versprechend für einen Abschluß des Streites, wo Psoriasis aufhört und „seborrhoisches Ekzem“ resp. Pityriasis beginnt. Und geht man die Bilder, die S. unter der Besprechung der Differentialdiagnose bei Pityriasis bringt, durch, so gehört auch viel guter Wille dazu, die Verschiedenheiten von den epithelialen Veränderungen zu erkennen, die ich hier beschrieben habe.

Von anderer Seite bekommt man keine bestimmte Antwort. Gehen wir z. B. Unnas Beschreibung des Ekzems (Status psoriasiformis und seborrhoicus), Macleods „seborrhoic dermatitis“, Audrys Arbeit über „Séborrhée“, Töröks Beschreibung des Verhältnisses zwischen „Seborrhoea corporis“ (Duhring) und Psoriasis, Dariers Hervorheben des Charakterzuges seiner „Ekzématide“, Brimacombes Auslassungen über die Identität zwischen Psoriasis und „seborrhoic der-



matitis“ (jedoch nicht seine Bilder!) usw. durch und vergleichen wir diese mit den Auslassungen derselben und anderer Verfasser über das Eigentümliche für Psoriasis, muß es uns eigentlich recht schwer fallen, den Unterschied zu begreifen, wenn wir zur Erkenntnis des wechselnden histologischen Aussehens des letztgenannten Leidens gekommen sind. Etwas stärkere Akanthose, etwas mehr ausgeprägtes Ödem, etwas geringere oder losere Schuppenbildung, ist keine solide Basis, wennes eine Differentialdiagnose gilt. Und denen, die in dem Vorhandensein oder Mangel von Spongiose im Epithel ein zuverlässiges Unterscheidungszeichen sehen, können wir nicht folgen, wie sich aus dem vorstehenden leicht verstehen lassen wird. Aber man muß sich auch erinnern, daß niemand bisher eine Trennung auf Basis der von Munro und Sabouraud aufgestellten Auffassung von Psoriasis versucht hat — keiner, ausgenommen in gewissem Grade Darier. Und seine Angaben, daß die Differenzialdiagnose in sehr vielen Fällen histologisch und klinisch undurchführbar wird, lautet nicht sehr ermunternd.

Zur Erlangung eines vollständig befriedigenden Resultates, gleichviel ob es in der einen oder in der anderen Richtung geht, wird, so lange die Ätiologie noch unbekannt ist, eine außerordentlich eingehende und umfassende Untersuchung aller Grenzfälle erforderlich sein, eine Arbeit, die vielleicht reichlich so groß wie die vorliegende werden könnte. Hierzu habe ich mich vorläufig nicht versucht gefühlt. Und man erwarte übrigens auch nicht hiedurch eine allzu sichere Entscheidung zu erreichen! Das liegt in der Natur der Sache. Das Epithel besitzt ja doch nur eine begrenzte Variationsfähigkeit in der Art gegenüber schädlichen Einwirkungen zu reagieren und die Kombination der einzelnen Reaktionsformen ist auch nicht unerschöpflich. Die Verschiedenheiten werden sicher in vielen Fällen mehr an dem ungleichen Stärkegrade der Veränderungen als an deren wechselnden Form haften. Und so muß man auch auf Übergänge vorbereitet sein. Es werden in allen Fällen die nur mikroskopisch nachweisbaren „Elementarläsionen“ sein, die aufgesucht und verglichen werden müssen.

Es ist möglich, daß die Psoriasis in ihrem histologischen Bau sich nicht besser abgegrenzt erweisen wird, als in ihrer klinischen Form, möglich ist es auch, daß sich die Grenzen mit Hilfe des Mikroskopes bedeutend sicherer ziehen lassen, wesentlich vielleicht gerade bei einer Betrachtung der Schuppe. Daß die Mikroskopie in klinisch zweideutigen Fällen differentialdiagnostische Bedeutung bekommen kann, ist zweifellos. Zu wiederholten Malen ist es mir auf diese Weise ganz außerordentlich leicht gefallen zwischen „psoriasiformen“ papulösen Syphiliden und Psoriasis zu unterscheiden, auch bei gleichzeitigem Auftreten bei demselben Patienten.



Die Schuppe der Syphilide ist in Wirklichkeit ein typischer Schorf mit großen zusammenfließenden, sero-purulenten Massen zwischen schmalen und spärlichen Hornlamellen und wenig auffallender, unregelmäßiger Parakeratose. Eine sichere Entscheidung in allen Fällen erfordert indessen vor allen Dingen Einigkeit in der Auffassung der Natur des Leidens und der Hauptzüge der histologischen Veränderungen. Einen Beitrag zur Erreichung dieser, auf der Basis eines genügend durchgearbeiteten Materiales zu geben, erschien mir für den Augenblick das Wichtigste.

Und so viel kann jedenfalls gesagt werden, daß in typisch entwickelten Fällen die mikroskopische Abzeßbildung im Epithel durch ihre Flüchtigkeit und oftmalige Wiederholung, welche klar in der Schuppe dokumentiert wird, die Psoriasis zu einem histologisch leicht erkennbaren und ungemein charakteristischen Hautleiden macht.

Das Material für die hier mitgeteilten Untersuchungen rührt von folgenden 25 Psoriasisfällen her. Von etlichen derselben sind mehrere Effloreszenzen, alle unbehandelt, exzidiert, so daß deren Anzahl im ganzen 42 wird. Außerdem hat die Mikroskopie wiederholte Male das Vorhandensein weiterer minimaler Effloreszenzen in den Stücken ergeben, wodurch die Gesamtanzahl sich auf über 60 erhöhte. Überdies untersuchte ich Schuppen für sich von mehreren Fällen. Überall, wo Paraffin zur Einbettung angewendet wurde, d. i. bei dem bei weitem überwiegenden Teile, sind die Stücke in Serienschnitten untersucht worden. Zum Fixieren und Härten ist meistens Formol-Alkohol (A) und Alkohol in steigender Konzentration (B) angewendet worden; aber auch einzelne andere Methoden sind, wie wir sehen werden, geprüft worden. Außer gewöhnlichen Übersichtsfärbungen sind selbstverständlich eine große Reihe spezieller Färbemethoden in Anwendung gekommen, so Protoplasmafärbungen (polychromes Methylenblau mit verschiedener Nachbehandlung, Pappenheim-Unna), Elastinfärbungen (Unna-Tänzers und Weigerts), Methoden zur Prüfung verschiedener Degenerationen (Kollastin, Elazin, Hyalin) und zum Nachweis besonderer Stoffe (Eleidin mit Kongorot und Nigrosin, Fibrin) oder Strukturverhältnisse (Unnas Methode zum Nachweis von Fasern und Spiralen). Außerdem sind, wie schon früher erwähnt, in allen Fällen mehr oder weniger spezielle Bakterienfärbungen zur Anwendung gekommen.

Im ganzen wurden zirka 6000 Schnitte untersucht.

Fall I. 8jähriges Mädchen. Dauer $^1/_2$ Jahr. Begrenzte größere und kleinere Flecken, wesentlich auf den Gliedern.



Vom l. Ellbogen beim cond. int. humeri Exzision eines gut erbsengroßen Flecken mit reichlicher Schuppenbildung. A.-Paraffin; B.-Zelloidin. Ein Stück mit $AgNO_3$-Lösung ad mod. Levaditi behandelt.

Fall II. 6jähriges Mädchen. Dauer ca. 1 Jahr. Ausgebreitetes Exanthem mit Flecken von wechselnder Größe.

Vom Rücken Exzision eines ungefähr erbsengroßen und zweier minimaler schuppenbedeckter Flecken. A.-Paraffin und Zelloidin betreffs des größten Flecks; B.-Zelloidin.

Fall III. 5jähriges Mädchen. Dauer 4 Monate. Reichlicher Ausbruch kleiner Flecken mit geringer Schuppenbildung.

Vom Rücken Exzision von 2 ungefähr erbsengroßen Flecken. A.-Paraffin; B.-Zelloidin; Flemming-Alkohol-Paraffin.

Fall IV. 6jähriges Mädchen. Reichlicher Ausbruch von stecknadelkopfgroßen bis über markstückgroßen Flecken mit festen Schuppen.

Vom Rücken Exzision von zwei Effloreszenzen, die eine ganz minimal. A.-Paraffin; B.-Zelloidin; Flemming-Alkohol-Zelloidin.

Fall V. 38jähriger Mann. Beginn vor 8 Monaten. Jetziger Ausbruch im Laufe eines Monates entstanden. Größere Flecken und Plaques verstreut auf Körper und Gliedern; recht dünne, zusammenhängende Schuppenbildung.

Vom Rücken Exzision eines Teiles eines größeren, alten Flecks. A.-Paraffin; B.-Paraffin und Zelloidin.

Fall VI. 11jähriges Mädchen. Ausgebreitetes Exanthem von durchgehends gleich großen Flecken mit dicken, gelbweißen Schuppen.

Vom Rücken Exzision von zwei ca. linsengroßen Flecken. A.-Paraffin; B.-Paraffin und Zelloidin; Flemming-Alkohol-Zelloidin.

Fall VII. 51jähriger Mann. Dauer ca. $^1/_2$ Jahr. Zertreute und konfluierende alte Plaques und frischer, kleinfleckiger Ausbruch.

Vom Rücken Exzision einer größeren Partie vom Rande einer der älteren Plaques. A.-Paraffin; B.-Zelloidin und Paraffin; Flemming-Alkohol-Paraffin.

Fall VIII. 37jähriger Mann. Dauer ca. 1 Jahr. Zerstreut auf dem Körper ältere und frischere Effloreszenzen.

Vom l. Oberarm Exzision eines linsengroßen und eines stecknadelkopfgroßen Flecks. A.-Paraffin; B.-Zelloidin und Paraffin; Flemming-Alkohol-Paraffin.

Fall IX. 29jähriger Mann. Dauer ca. 1 Monat. Sehr schnell entwickelter, fast universeller Ausbruch von ganz kleinen Flecken und größeren, zusammenfließenden Plaques, stark abschuppend in dünnen, an mehreren Stellen gelblichen, feuchten Schuppen.

Vom Rücken Exzision eines erbsengroßen Flecks mit dünnen Schuppen. A.-Paraffin; B.-Paraffin; Flemming-Alkohol-Paraffin.

Fall X. 21jährige verheiratete Frau. Zerstreut ring- und bogenförmige Effloreszenzen älteren Datums.

Vom l. Unterarm Exzision eines Teiles eines ringförmigen, unbehandelten Flecks, der durch abnehmende Schuppenbildung, Verbleichen



und mehr gelbbräunliche Färbung deutlich zeigt, daß er im Begriffe steht zu verschwinden. A.-Paraffin; B.-Zelloidin.

Fall XI. 26jähriger Mann. Als Kind Psoriasis. Nun Ausbruch seit 14 Tagen, kleinfleckig, universell mit reichlicher Schuppenbildung.

Vom Rücken Exzision von 3 minimalen Flecken, nur auf zweien derselben sichtbare Schuppen. A.-Paraffin; B.-Paraffin und Zelloidin.

Fall XII. 27jährige verheiratete Frau. Dauer vier Jahre. Jetziger frischer Ausbruch 3 Wochen alt.

Auf dem Rücken wurden drei Köbnersche Ritzer gemacht. 20 Tage später typische, streifenförmige, schwach schuppenbedeckte Effloreszenzen. 4 Tage später Exzision dieser. A.-Paraffin; B.-Zelloidin.

Fall XIII. 9jähriges Mädchen. Ausbruch größerer und kleinerer Flecken in 4 Wochen. Während der Behandlung neuer, universeller Ausbruch minimaler und sehr dicht stehender Flecke.

Vom Rücken Exzision von zwei ganz minimalen und einem etwas größeren Fleck. A.-Paraffin; B.-Paraffin.

Fall XIV. 9jähriges Mädchen. Dauer vier Jahre; neuer und reichlicher kleinfleckiger Ausbruch seit 14 Tagen.

Vom Rücken Exzision zweier minimaler ganz frischer Flecke. A.-Paraffin.

Fall XV. 16jähriges Mädchen. Dauer seit ihrem 8. Lebensjahre. Im letzten halben Jahre zunehmender Ausbruch. Zerstreute und zusammenfließende Flächen mit dazwischen liegenden ganz frischen Flecken.

Von der Lendengegend Exzision von zwei minimalen, nicht sichtbar schuppenden Flecken. A.-Paraffin; absolutes Alkohol-Paraffin.

Fall XVI. 49jähriger Mann. Psoriasis im 12 Lebensjahre. Größere und kleinere Flecken mit reichlicher aber festhängender Schuppenbildung.

Von der Dorsalseite des rechten Handgelenkes Exzision einer kleinen Gruppe von 5—6 ganz minimalen, blendend weißen Effloreszenzen mit kaum sichtbarer Rötung in der Umgebung; sie scheinen an die Follikelmündungen geknüpft zu sein. A.-Paraffin; abs. Alkohol-Paraffin.

Fall XVII. 19jähriger Mann. Keine Disposition in der Familie. niemals früher eine Hautkrankheit. Dauer $2^1/_2$ Monate. Entstanden im Anschluß an eine Hautabschürfung am linken Schienbein. Hier bildete sich ein dattelgroßer, nässender Flecken mit reichlicher, gelber, dicker Schuppenbildung und erst in der Peripherie dieser, später auf den Schenkeln und an anderen Stellen des Körpers hat sich im Laufe der letzten drei Wochen eine typische Psoriasis entwickelt mit Flecken von Stecknadelkopf- bis Pfenniggröße. Erst noch später erwies sich auch der ursprüngliche Fleck auf dem Beine als Psoriasis.

Von der Vorderseite des linken Schenkels Exzision einer gut hanfkorngroßen Effloreszenz. A.-Paraffin; B.-Paraffin.

Fall XVIII. 43jähriger Mann. Dauer 3 Jahre. In der letzten Zeit beständig neue Flecken; die meisten nur 1—2 Pfennig groß.

Von der rechten Hinterseite des Unterarmes Exzision eines Stückes des Randes eines älteren Flecks. A.-Paraffin; abs. Alkohol-Paraffin.



Fall XIX. 7jähriges Mädchen. Dauer 4 Monate. Zerstreute Aussaat größerer älterer und ganz kleiner frischer Effloreszenzen.

Von der Dorsalseite des linken Handgelenkes Exzision eines minimalen, kaum schuppenden Flecks. A.-Paraffin.

Fall XX. 20jähriger Mann. Dauer 2—3 Jahre. Seit 2—3 Wochen sehr reichlicher Ausbruch größerer und kleinerer Flecken und großer, zusammenfließender Flächen; dazwischen ganz frische Herde.

Von der Lendengegend Exzision zweier minimaler, nicht sichtbar schuppender Flecken. A.-Paraffin.

Fall XXI. 4jähriges Mädchen. Großer und frischer Ausbruch in 6 Wochen von ungefähr erbsen- bis zu pfenniggroßen Flecken mit recht reichlicher, aber schnell abfallender loser Schuppenbildung. In den dünnen, glänzenden, grauweißen Schuppen sieht man über mehreren der Flecken minimale, matte, gelbweiße, runde Punkte, welche zu kleinen unregelmäßigen Zeichnungen zusammenfließen wollen.

Von der Außenseite des rechten Schienbeins Exzision eines ca. erbsengroßen Flecks. A.-Paraffin; B.-Paraffin.

Fall XXII. 39jähriger Mann. Dauer 8—9 Jahre. Jetziger Ausbruch seit 8 Wochen; erbsen- bis pfenniggroße Flecken auf dem Körper mit sehr geringer Schuppenbildung.

Vom rechten Oberarm über dem Ellbogen Exzision einer erbsengroßen Effloreszenz mit einer dünnen, zentralen Schuppe. Abs. Alkohol-Paraffin; Aceton-Paraffin.

Fall XXIII. 33jähriger Mann. Die Krankheit begann vor einem Jahre. Seit 1/2 Jahre vereinzelt vorkommende zweimarkstückgroße und größere Flecken auf dem Körper.

Vom Rücken Exzision eines Teiles des Randes eines größeren Flecks, an welchem die Affektion spontan ausgeheilt ist und einen hyperämischen Flecken hinterlassen hat. A.-Paraffin; abs. Alkohol-Paraffin.

Fall XXIV. 6jähriges Mädchen. Dauer einige Jahre. Nach Vakzination sehr akuter Ausbruch teils kleiner Flecken, teils zusammenfließender größerer Plaques, bedeckt von sehr dicken, an einzelnen Stellen austernschalenähnlichen, geschichteten, „schmierigen", gelben Schuppenschorfen. Unter diesen an vielen Stellen lebhaft seröse und purulente Sekretion. Psoriasis „impetiginiformis" (Rasch).

Vom linken Oberarm am Ellbogen Exzision eines kaum erbsengroßen Flecks. A.-Paraffin; B.-Zelloidin.

Fall XXV. 7jähriges Mädchen. Wenig ausgebreitetes, frisches Exanthem und neben diesem typisches Leukoderma nach einem früheren Ausbruch.

Vom Rücken Exzision eines achromischen Flecks mit gesunder Haut zu beiden Seiten. B.-Paraffin.



Literatur.

(Die mit *) bezeichneten Arbeiten kenne ich nur durch Referat oder Zitat.)

1. Aronheim. Über Psoriasis und Impfung. Inaugur.-Diss. Berlin 1899.

2. Audry. Critique anatomique de quelques kératonoses. — Soc. franç. de derm. et de syph. Séance du 6. Avril 1893. — Annales de derm. et de syph. 1893. p. 384.

3. — Psoriasis — in La Pratique dermatologique. Tome IV. Paris 1904. p. 88.

4. Auspitz. Archiv für Derm. u. Syph. 1878. p. 333.

5. — System der Hautkrankheiten. Wien 1881. p. 125.

6. Baruchello. Les manifestations de la sepsis dans le psoriasis. Zentralblatt für Bakteriologie. Erste Abteilung. Bd. XXXI. 1902. p. 337.

7. Besnier-Doyon. Pathologie et traitement des maladies de la peau, par M. Kaposi. Traduction par —. Paris 1891. Sec. édit. Tome premier. p. 542.

8. Bloch. Die Praxis der Hautkrankheiten (Unnas Lehren). Berlin-Wien 1908. p. 475.

9. Blumenfeld. Zur Kenntnis des „Leukoderma psoriaticum". Archiv für Derm. u. Syph. Bd. XCVI. 1909. p. 59.

10. Bosellini. Über den psoriatischen Prozeß. Histologisch-pathogenetischer Beitrag. Monatshefte f. prakt. Dermat. Bd. XXIX. 1899. p. 301.

11. Brimacombe. The histo-pathology of seborrhoea, seborrhoic dermatitis and psoriasis. The lancet. 1905. Vol. I. p. 419.

12. Brocq. Traité élémentaire de dermatologie pratique. Paris 1907. Tome II. p. 326.

13. Bulkley. Notes on a hitherto undescribed point in the diagnosis of psoriasis. Arch. of Dermatology. 1878.

14. Burgener. Beiträge zur Kenntnis der Psoriasis. Deutsche Medizinal-Zeitung. 1903. Nr. 1—3. (Separat.)

15. Cornil et Ranvier. Manuel d'histologie pathologique. Sec. édit. Paris 1884. Tome II. p. 804.

16. Crocker (Radcliffe). Diseases of the skin. Third edit. Vol. I. London 1905. p. 311.

17. Darier. Précis de dermatologie. Paris 1909. p. 83.

18. v. Dorsche. Über Psoriasis. Inaug.-Diss. Berlin 1881.

19. Ehrmann u. Fick. Kompendium der speziellen Histopathologie der Haut. Wien 1906. p. 23.

20. Eklund. Contribution à l'étude du „Lepocolla repens", le champignon élémentaire du psoriasis. Annales de derm. et de syph. 1888. p. 197.

21. Finger. Die Hautkrankheiten. (Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. I. Th.). Leipzig u. Wien 1907. p. 136.

22. *) Giovanini. Ricerche intorno ad alcune lesioni inflammatorie e neoplastiche della pelle. Archivio per le scienze mediche. Vol. X. p. 315. (siehe Ries).

23. Groß. Psoriasis vulgaris — in Mraček: Handbuch der Hautkrankheiten. II. Bd. Wien 1905. p. 120.



24. Haslund, Poul. Et Tilfælde af isoleret Psoriasis unguium. Verhandlungen der Dänischen Dermatologischen Gesellschaft. Hospitalstd. 1909. p. 861.

25. — Psoriasis. Studier over histologi og patogenese. Köbenhavn 1911. 151 p.

26. — Beitrag zur Histologie der Psoriasis der Handflächen. Archiv für Derm. u. Syph. Bd. CX. 1911. p. 233.

27. Hebra u. Kaposi. Lehrbuch der Hautkrankheiten. II. Aufl. Erlangen 1874. Bd. I. p. 340.

28. Jadassohn. Demonstration von Psoriasis volarum. Korrespondenzblatt für Schweizer Ärzte. Jahrg. XXXIII. 1903. p. 20.

29. Jamieson. The histology of psoriasis. Edinburgh medical journal. Vol. XXIV. Part II. 1879. p. 622.

30. — Diseases of the skin. Edinburgh and London 1894. p 355.

31. Jarisch. Die Hautkrankheiten. Wien 1900. (Spezielle Pathologie und Therapie. Nothnagel, Bd. XXIV. I. Hälfte.) p. 323.

32. Joseph u. v. Deventer. Dermato - histologischer Atlas. Leipzig 1906. Taf. XIX. Fig. 42.

33. Kopytowski. Contribution à l'anatomie pathologique du psoriasis. Annales de derm. et de syph. Tome X. 1899. p. 765.

34. Kromayer: Zur pathologischen Anatomie der Psoriasis nebst einigen Bemerkungen über den normalen Verhornungsprozeß und die Struktur der Stachelzelle. Archiv für Derm. u. Syph. 1890. p. 557.

35. — Allgemeine Dermatologie. Berlin 1896. p. 1 u. p. 116.

36. Kuznitzky. Ätiologie und Pathogenese der Psoriasis. Archiv für Derm. u. Syph. Bd. XXXVIII. 1897. p. 405.

37. *) Köbner. Ätiologie der Psoriasis. Jahresberichte der schlesischen Gesellschaft für vaterländische Kultur. 1872. p. 210 (siehe 38).

38. — Ätiologie der Psoriasis. Vierteljahresschrift für Derm. und Syph. 1876. p. 559.

39. Lang. Versuch einer Beurteilung der Schuppenflechte nach ihren klinischen Charakteren. Vierteljahresschrift für Derm. und Syph. 1878. p. 433.

40. — Vorläufige Mitteilung von einem neuen Untersuchungsergebnisse bei Psoriasis. Vierteljahresschr. für Derm. u. Syph. 1879. p. 257.

41. — Über Psoriasis (Schuppenflechte). Sammlung klinischer Vorträge. (Volkmann). Nr. 208. Leipzig 1881.

42. Ledermann. Über „Leukoderma psoriaticum". Archiv für Derm. und Syph. Bd. LXXXiV. 1907. p. 359.

43. Leloir et Vidal. Traité déscriptif des maladies de la peau. Paris 1889—1893. Atlas: planche XXXIX et XL.

44. *) Löwe. Zur Anatomie der Psoriasis. — in E. Schweninger: Mitteilungen aus der dermat. Klinik des kgl. Charité - Krankenhauses zu Berlin. Heft 1—3. Berlin 1887. (ref. Monatshft. für prakt. Derm. 1888. p. 38).

45. Macleod. Practical handbook of the pathology of the skin. London 1903. p. 97.

46. Mantegazza. Note istologiche sopra alcuni casi di psoriasi. Giornale italiano delle malattie veneree e della pelle. Anno XXVIII. 1893. p. 51.

47. Munro. Note sur l'histopathologie du psoriasis. Annales de derm. et de syph. Tome IX. 1898. p. 961.

48. Neisser (u. Jadassohn). Krankheiten der Haut — in Ebstein und Schwalbe. Handbuch der prakt. Medizin. Bd. III, II. Teil. Stuttgart 1901. p. 496.

49. Neumann. Die anatomischen Veränderungen bei Psoriasis. Wochenblatt der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. Bd. VII. 1867. p. 262.



50. — Beitrag zur Ätiologie der Psoriasis. Allgem. Wiener medizin. Zeitung. Nr. 1. 1877. p. 1.

51. — Zur Histologie der Psoriasis. Wiener medizinische Jahrbücher. 1879. p. 67.

52. — Lehrbuch der Hautkrankheiten. V. Aufl. Wien 1880. p. 273.

53. Nielsen, Ludv. Bidrag til Kundskaben om Psoriasis. Kbhvn. 1892, — Monatshft. für prakt. Derm. Bd. XV. 1892. p. 317.

54. *) Oro e Mosca. Contributo allo studio della psoriasi. Giornale internaz. delle scienze mediche. 1902 (Annales de derm. et de syph. 1903. p. 270).

55. *) Pagenstecher. Sitzungsberichte der k. Akademie der Wissenschaften. Wien 1868 (siehe Neumann 52).

56. Pecirka. Zur Histologie der Psoriasis. (Vorläufige Mitteilung.) Monatsheft für prakt. Derm. Bd. VI. 1887. p. 60.

57. Pinkus, F. Psoriasis — in Die Deutsche Klinik am Eingange des zwanzigsten Jahrhunderts. 1905. X. Bd., 2. Abt. p. 505.

58. Polotebnoff. Psoriasis — in Dermatologische Studien. Herausgegeben von Dr. P. G. Unna. Zweite Reihe. Fünftes Heft. Hamburg und Leipzig 1891. p. 39.

59. Radt. Beiträge zur Psoriasis unguium. Inaug.-Diss. Leipzig 1895.

60. Rasch, C. Hudens Sygdomme og deres Behandling. I. Udg. Köbenhavn 1905. p. 404. — II. Udg. 1909. p. 371.

61. Riecke. Psoriasis. Lehrbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten. Jena 1909. p. 104.

62. Ries. Die pathologische Anatomie der Psoriasis. Vierteljahresschr. für Derm. u. Syph. XV. Jahrg. 1888. p. 521.

63. Rindfleisch. Lehrbuch der pathologischen Gewebelehre. Zweite Aufl. Leipzig 1871. p. 258.

64. Robinson. On the Nature and Pathological Histology of Psoriasis. New York medical Journal. Vol. XXVIII. July 1878. Nr. 1. p. 1.

65. Rokitansky. Lehrbuch der pathologischen Anatomie. III. Aufl. Wien 1856. II. Bd. p. 65.

66. Rosenthal. Über typische und atypische Psoriasis. II. internat. dermatolog. Kongreß. Wien 1892. Archiv für Derm. u. Syph. 1893. Ergänzungsheft I. p. 79.

67. Sabouraud. Pityriasis et alopécies pelliculaires. (Maladies du cuir chevelu. II. Les maladies désquamatives.) Paris 1904. Différenciation du pityriasis et du psoriasis. p. 589.

68. Schamberg, F. The question of the parasitism of psoriasis. The journal of cutan. diseases. 1909. p. 497.

69. Schäffer. Histologische Untersuchungen von Schuppen, Blasendecken und dergleichen bei verschiedenen Hautkrankheiten. V. internat. Dermatologenkongreß. 1904. II. Bd. Berlin 1905. p. 425.

70. Schütz. Beiträge zur Pathologie der Psoriasis. Archiv für Derm. u. Syph. Bd. XXIV. 1892. p. 739.

71. Sellei. Pathologische und klinische Beiträge zur Psoriasis vulgaris. Wiener medizin. Wochenschrift. 1899. Nr. 34 u. ff.

72. — Pathologie und Therapie der Psoriasis. Sammlung klinischer Vorträge (Volkmann). Nr. 327. Leipzig 1902.

73. Simon, G. Die Hautkrankheiten durch anatomische Untersuchungen erläutert. Berlin 1848.

74. Suchard. Des modifications et de la disparition du stratum granulosum de l'épiderme dans quelques maladies de la peau. Archives de physiologie normale et pathologique. 1882. Tome X. p. 205.

75. Thin. On the Pathology of Psoriasis. The British medical Journal. 1881. Vol. II. p. 146.

76. Török. Die Seborrhoea corporis (Duhring) und ihr Verhältnis zur Psoriasis vulgaris und zum Ekzem. Archiv für Derm. und Syph. Bd. XLVII. 1899. p. 69.

77. Unna. Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. p. 265.

78. — Neuere Erfahrungen und Anschauungen über Psoriasis. (1906). Arbeiten aus Dr. Unnas Klinik für Hautkrankheiten in Hamburg. 1903—1907. Berlin-Wien 1908. p. 3.

79. *) Verrotti. La patogenesi della psoriasi, ricerche urologiche. Giornale internaz. delle scienze mediche. 1902. (Annales de derm. et de syph. 1902. p. 927.)

80. — L'histopathogénie du psoriasis. Annales de derm. et de syph. Tome IV. 1903. p. 633.

81. *) — La patogenesi della psoriasi. Giornale internaz. delle scienze mediche. 1908. Nr. 8. (Monatshft. 1908. Bd. 47. p. 322.)

82. Waelsch, L. Über die Beziehungen zwischen Psoriasis und Gelenkserkrankungen. Archiv für Derm. u. Syph. Bd. CIV. 1910. p. 195.

83. Wendel. Die Hyperämie als Grund sowohl der pathologisch-anatomischen Veränderung, als Ätiologie der Psoriasis. Inaug.-Diss. Jena 1875.

84. *) Wertheim. Wochenblatt der k. k. Gesellschaft der Ärzte in Wien. 1862. p. 373. (siehe Ries).

85. *) — Wiener mediz. Wochenschr. 1863. Nr. 51. (siehe Ries).

86. Weyl. Psoriasis — in Ziemssen: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. XIV. Bd. I. Hälfte. Leipzig 1883. p. 493.

87. Wolff. Zur Ätiologie der Psoriasis. Vierteljahresschr. für Derm. und Syph. 1884. p. 337.

88. Wutzdorff. Beiträge zur Ätiologie der Psoriasis vulgaris. Inaug.-Diss. Berlin 1876. — Vierteljahresschr. f. Derm. u. Syph. 1876. p. 329.

Ferner:

89. Audry. Seborrhée — in La Pratique dermatologique. Tome IV. Paris 1904. p. 270.

90. Auspitz. Über das Verhältnis der Oberhaut zur Papillarschicht insbesondere bei pathologischen Zuständen der Haut. Archiv. für Derm. und Syph. II. Jahrgang. 1870. p. 24.

91. Bizzozero. Experimentelle Studien über Keratohyalin, Eleidin und Parakeratose. Archiv f. Derm. u. Syph. Bd. XCVII. 1909. p. 55.

92. Blaschko. Über den Verhornungsprozeß. Verhandl. der deutschen dermat. Gesellsch. I. Kongreß zu Prag 1889. — Wien 1889. p. 232.

93. Ciliano. Eleidin. Monatshft. für prakt. Derm. Bd. XLVI. 1908. p. 435.

94. Darier. Anatomie et physiologie de la peau — in La Pratique dermatologique. Tome I. Paris 1900. p. 6.

95. — Pathologie générale de la peau — in La Pratique dermat. Tome 1. Paris 1900. p. 60.

96. — Eczématides — in Précis de dermatologie. Paris 1909. p. 72.

97. Jadassohn. Über die Pityriasis rubra (Hebrae) etc. Archiv f. Derm. u. Syph. 1889. Bd. XXIII. p. 941. — 1890. Bd. XXIV. p. 85.

98. Macleod. Seborrhoic dermatitis — in Practical handbook of the pathology of the skin. London 1903. p. 98.

99. Rabl. Histologie der normalen Haut des Menschen — in Mraček: Handbuch der Hautkrankheiten. Bd. I. Wien 1902. p. 1.

100. Sabouraud. Essai critique sur l'étiologie de l'eczéma. Annales de derm. et de syph. Tome X. 1899. p. 305.

101. — La défense de la peau contre les microbes. Annales de derm. et de syph. Tome X. 1899. p. 729.



102. — Ce qu'est la flore dite normale de la peau — in Maladies du cuir chevelu. Tome II. Paris 1904. p. 494.

103. Unna. Entwicklungsgeschichte und Anatomie der Haut — in Ziemssen: Handbuch der speziellen Pathologie und Therapie. Leipzig 1883. p. 3.

104. — Das chronische, eigentliche Ekzem — in Die Histopathologie der Hautkrankheiten. Berlin 1894. p. 200.

105. Unna, Santi u. Pollitzer. Über die Parakeratosen im allgemeinen und eine neue Form derselben (Parakeratosis variegata). Monatshft. f. prakt. Derm. 1890. Bd. X. p. 404.

106. Unna. Über das Wesen der normalen und pathologischen Verhornung. Monatshft. f. prakt. Derm. 1897. Bd. XXIV. p. 1.

107. — Infiltration oder Akanthose? Monatshft. für prakt. Derm. Bd. XXIX. 1899. p. 114.

108. — Ekzem — in Mraček: Handbuch der Hautkrankheiten. Bd. II. Wien. 1905. p. 169.

109. — Neue Tatsachen aus der feineren Anatomie der Oberhaut. Arbeiten aus Dr. Unnas Klinik für Hautkrankheiten in Hamburg. 1903—1907. Berlin-Wien 1908. p. 20.

110. — Über die Zusammensetzung und die Bedeutung der Hornsubstanzen. Arbeiten aus Dr. Unnas Klinik für Hautkrankheiten in Hamburg. 1908—1909. Berlin-Wien 1909. p. 3.

111. — Über Verhornung. Arbeiten aus Dr. Unnas Klinik für Hautkrankheiten in Hamburg. 1908—1909. Berlin-Wien 1909. p. 66.

112. Wile. Das Eleidin der basalen und superbasalen Hornschicht. Monatshft. f. prakt. Dermat. Bd. XLVIII. 1909. p. 245.

Erklärung der Abbildungen auf Taf. XX—XXXII.

Fig. 1. Teil einer dicken Psoriasisschuppe. Stark gewellter und unregelmäßiger Verlauf der Lamellen mit „Wirbelbildungen". Wechselnde kernhaltige und kernlose Züge. Kleine „Abszesse" (die dunkeln Flecke). Stärkere Vergrößerung.

Fig. 2. Teil eines älteren Psoriasisflecks vom Unterarm. Geringe Infiltration in den Papillen. Recht starke und gleichartige Verlängerung der Papillen. Keine Abszesse im Epithel. Teils dicht zusammengefügte, teils stark aufgeblätterte Hornlamellen ohne Kerne. Ruhende Stadium. Fall XVIII. Schwach vergrößert.

Fig. 3. Typische, sehr kernreiche Psoriasisschuppe mit schmalen und breiten Lamellen. Einzelne kleine Leukozytenhaufen (sehr dunkel). Links ein Haarfollikel. Schwach vergrößert.

Fig. 4. Teil einer Psoriasisschuppe. In der obersten Lamelle flache, stark gefärbte Kerne; in der untersten blasse, runde „Kernschatten". Fall X. (Zeiss-Objektiv DD-Okular 2).

Fig. 5. Eleidin erhalten über einer kernführenden Hornschicht. Das Keratohyalin verschwunden. Kongorot-Hämatoxylin. (Zeiss-Immersion $^1/_{12}$-Okular 2).

Fig. 6. Teil eines größeren Psoriasisflecks vom Rücken. Akutes Stadium mit bedeutender und alter Akanthose. Starke, eher diffuse Infiltration in den Papillen, geringere und wesentlich perivaskuläre in der subpapillaren Schicht. Hier sieht man einzelne erweiterte Gefäße. In der obersten Epithelschicht große, frische Abszesse, zu welchem die Leuko-



zyten noch hinzuströmen und die Struktur sprengen. Reichliche Leukozytenansammlung in der Schuppe. Fall V. Stärker vergrößert.

Fig. 7. Teil eines kleinen Flecks vom Rücken. Regelmäßige, kernreiche Schuppe mit kleinen, flachen Leukozytenhaufen (die dunklen Partien oben in den Lamellen). Recht starke und verschieden geformte Akanthose. Geringe Infiltration im Korium; nur neben den Haaren ganz oben ein etwas größerer Zellenhaufen. Fall II. Schwach vergrößert.

Fig. 8. Von einem minimalen Flecks in der Lendengegend. In einer größeren „homogenisierten", keilförmigen Partie im Epithel ist ein kleiner Abszeß zu sehen, zu welchem die Leukozyten vom Korium strömen. In der Peripherie stark erweiterte und parallel verlaufende interzellulare Kanäle (nach links). Das Keratohyalin überall erhalten (der dunkle Streifen unter der Hornschicht). Geringe Infiltration im Bindegewebe. Fall XX. Stark vergrößert.

Fig. 9. Teil eines großen Psoriasisflecks vom Rücken. Recht bedeutende Infiltration in den Papillen und um die Gefäße in den subpapillären Schichten. Starke, aber verschieden ausgebildete Akantose. In obersten Epithelschicht sehr große, dicht liegende „Abszesse" mit reichlichem serösen Inhalt und Leukozyten: „purulenten Bläschen". Der Leukozytenzufluß hat augenblicklich aufgehört und unter dem größten Abszeß sind schon dicht zusammengefügte abgeplattete Epithelschichten zu sehen, welche ihn bald in die Hornschicht hinausstoßen werden. Auch in dieser sehen wir den reichlichen serösen Inhalt noch in den „Abszessen"; diese erstrecken sich ganz hinüber die Follikelmündung rechts. Fall V. Stärkere Vergrößerung.

Fig. 10. Teil eines frischen Psoriasisflecks vom Bein. Ödem in den Papillen. Verhältnismäßig geringe Akanthose. Im Epithel ein kleines, gut abgegrenztes purulentes „Bläschen". In der Peripherie mehrere hydropische Epithelzellen. In der Hornschicht rechts eine große Leukozytenanhäufung (nur teilweise erhalten). Fall XXI. Ziemlich starke Vergrößerung. (Der Schnitt etwas schräg geführt.)

Fig. 11. Von einem minimalen Flecks auf dem Rücken. Ein großer epithelialer Abszeß mit Vakuolisierung des Epithels in der Peripherie. Rechts beginnen die Epithelzellen sich in dichten, flachen Reihen unter denselben zu schieben, um ihn hinaus zu schieben; aber noch strömen die Leukozyten hinzu ins Epithel und ins Bindegewebe gerade darunter. Fall XIII. Starke Vergrößerung.

Fig. 12. Teil einer Hornlamelle von einer Psoriasisschuppe (dieselbe wie Fig. 8). Zwischen den kernführenden Hornzellenplatten sehen wir eine Gruppe dicht zusammengepackter Kerne und Kernreste von Leukozyten. Starke Vergrößerung. (Zeiß-Immersion $^1/_{12}$ Okular 2.)

Fig. 13. Typische „trockene" Psoriasisschuppe. Abwechselnd kernführende und kernlose Partien. Kleine flache „Hornabszesse" in mehreren der Lamellen (die dunkeln Flecke). Fall II. Schwache Vergrößerung. (Zeiß-Objektiv AA-Okular 2).

Fig. 14. Teil eines Psoriasisflecks vom Rücken. Frühes Stadium. Geringe Akanthose. Infiltration und Ödem in den Papillen; fast nichts in der subpapillaren Schicht. In der Hornschicht (nur teilweise erhalten) eine Ansammlung homogener, seröser Massen mit verhältnismäßig wenigen, zerstreuten Leukozyten. Fall IX. Ziemlich schwache Vergrößerung.

Fig. 15. Teil einer dicken „fetten" Psoriasisschuppe, eines „Schuppenschorfes". Zwischen und in den kernführenden Hornlamellen große Leukozytenmassen, die die Schichten hervorwölben, und einzelne kleinere Anhäufungen. Fall IX. Schwache Vergrößerung.

Fig. 16. Teil eines Psoriasisflecks vom Schenkel. Starke Akanthose links, schwächere rechts. Perivaskularinfiltration von der subpapilliaren Schicht bis zur Papille, die sehr stark ödematös ist, mit vollständigem



Schwund des Bindegewebes. Rechts hiervon erweiterte interzelluläre Spalten im Epithel. Über der Papille ist dieses von dem Ödem gesprengt, die Zellen sind vakuolisiert. Wenige Leukozyten an der Papillenspitze und auf dem Wege durch das Epithel zur Oberfläche. Schuppe nicht erhalten. Fall XVII. Starke Vergrößerung.

Fig. 17. Ein linsengroßer Flecks vom Rücken. Der Prozeß in Ruhe. Ziemlich starke Akanthose. Strichförmige Infiltrate um die Gefäße in dem subpapillaren Bindegewebe. Fall VI. Schwache Vergrößerung.

Fig. 18. Kleiner Psoriasisflecks vom Rücken. Ruhiges Stadium. Unbedeutende Infiltration im Korium. Verschieden geformte aber starke Akanthose, die sich gleichmäßig in die Peripherie verliert (links). Wechselnde kernführende und kernlose Schichten in der Schuppe. Fall IV. Schwache Vergrößerung.

Fig. 19. Von einem minimalen Fleck auf dem Handgelenk. Starker Leukozytenzustrom zum Epithel mit vollständiger Sprengung der Struktur, starker Höhlenbildung und Verwischung der Grenze gegen das Bindegewebe. Die Wanderzellen sammeln sich oben gegen die Hornschicht und ein Teil derselben ist schon in diese hineingedrungen. In der Papille starkes Ödem und lebhafte Infiltration, zum Teil um ein kleines nicht erweitertes Gefäß. Links sehen wir dagegen ein maximal erweitertes Papillargefäß. Fall XIX. Starke Vergrößerung.

Fig. 20. Teil eines erbsengroßen Flecks am Ellbogen. Regelmäßige Schuppe mit Kernen aber ohne „Abszesse". Im Gegensatz hierzu ist der Prozeß unten lebhaft. Ein epithelialer Abszeß steht im Begriffe ausgestoßen zu werden. Starke Infiltration in denPapillen und im subpapillaren Gewebe, besonders rechts. Gleichmäßig starke Akantose; meistens ganz regelmäßige Begrenzung durch eine einzelne Schicht Zylinderzellen gegen das Korium. Fall I. Starke Vergrößerung. (Der Schnitt etwas schräge geführt.)

Fig. 21. Eine voll entwickelte, aber noch „mikroskopische" Primäreffloreszenz. Die Akanthose schwach, aber deutlich; rechts strecken die Basalzellen sich in die Länge. Im Zentrum ein keilförmiger Abszeß in der obersten Epithelschicht. An den Seiten ist die Keratohyalinschicht noch erhalten, in der Mitte verschwunden. Die Hornschicht an dieser Stelle abgestoßen. In der subpapillaren Schicht ein kleines perivaskuläres Infiltrat und leichte Zellenvermehrung in den Papillen. Fall XIII. Schwache Vergrößerung.

Fig. 22. Die zentrale Partie von Fig. 21 stark vergrößert. Wir sehen die Erweiterung der Interzellularräume zwischen den Basalzellen, die Sprengung der Struktur und die vakuolisierten Epithelzellen mit Leukozytenkernen vermischt im Abszeß. Von den Papillen über dem subpapillaren Infiltrat strömen Wanderzellen ins Epithel hinein.

Fig. 23. Der erste Beginn einer Psoriasiseffloreszenz. Das seröse und zelluläre Exsudat strömt von der Papillenspitze in das übrigens unveränderte Epithel hinein. Die Keratohyalinschicht darüber erhalten. Die Hornschicht normal. Fall XX. Starke Vergrößerung.

Fig. 24. „Psoriasis impetiginiformis" vom Unterarm. In der Hornschicht eine große vielkammerige Blase mit vereinzelt vorkommenden Leukozyten. Darunter flache, kernhaltige Hornlamellen. Starke Akanthose. Links im Epithel ein kleiner Haufen von Leukozyten. Fall XXIV. Starke Vergrößerung.



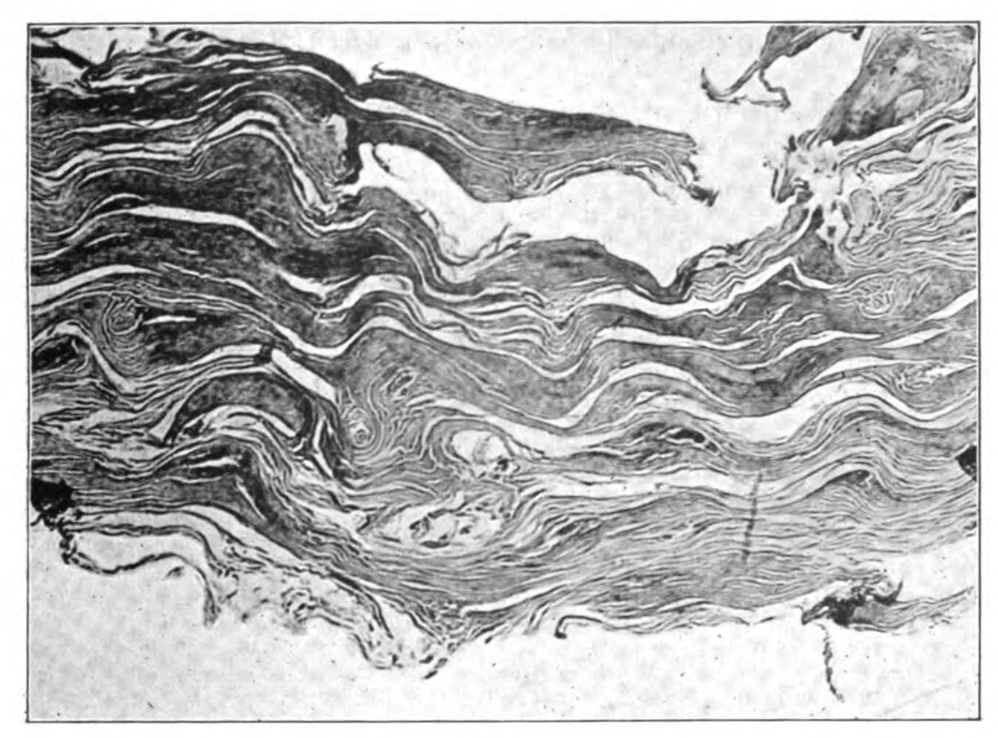


Fig. 1.

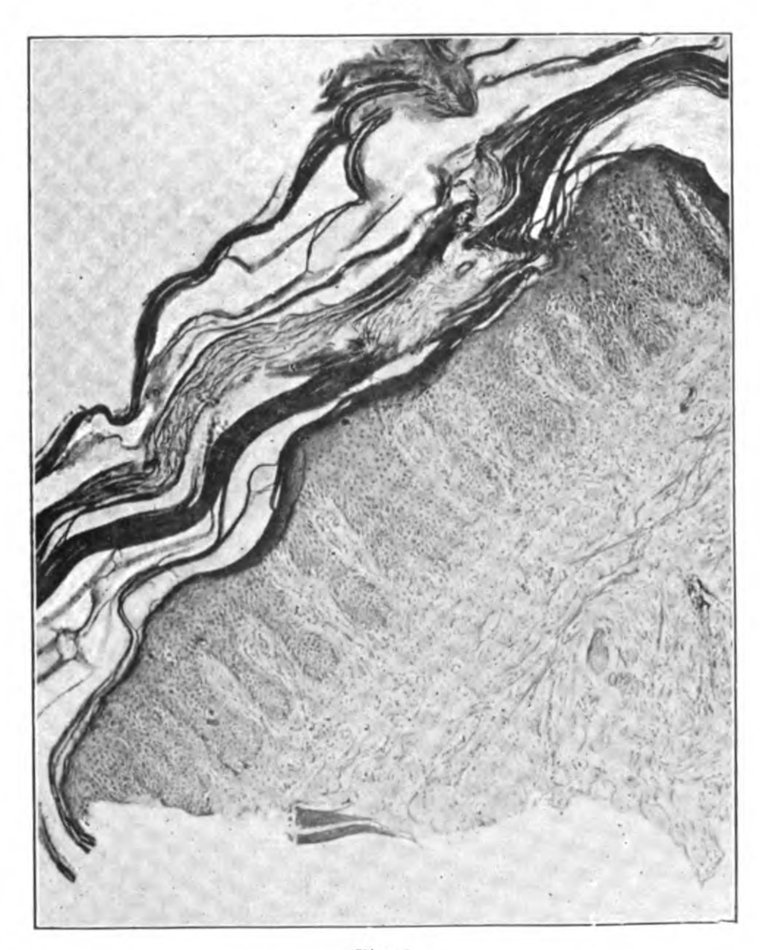


Fig. 2.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

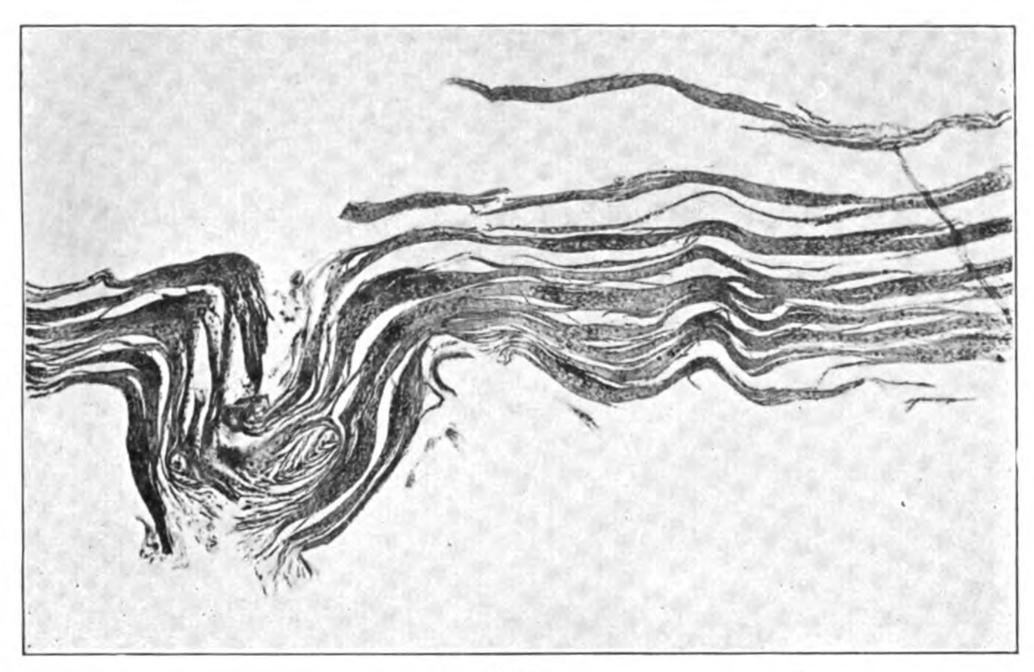


Fig. 3.

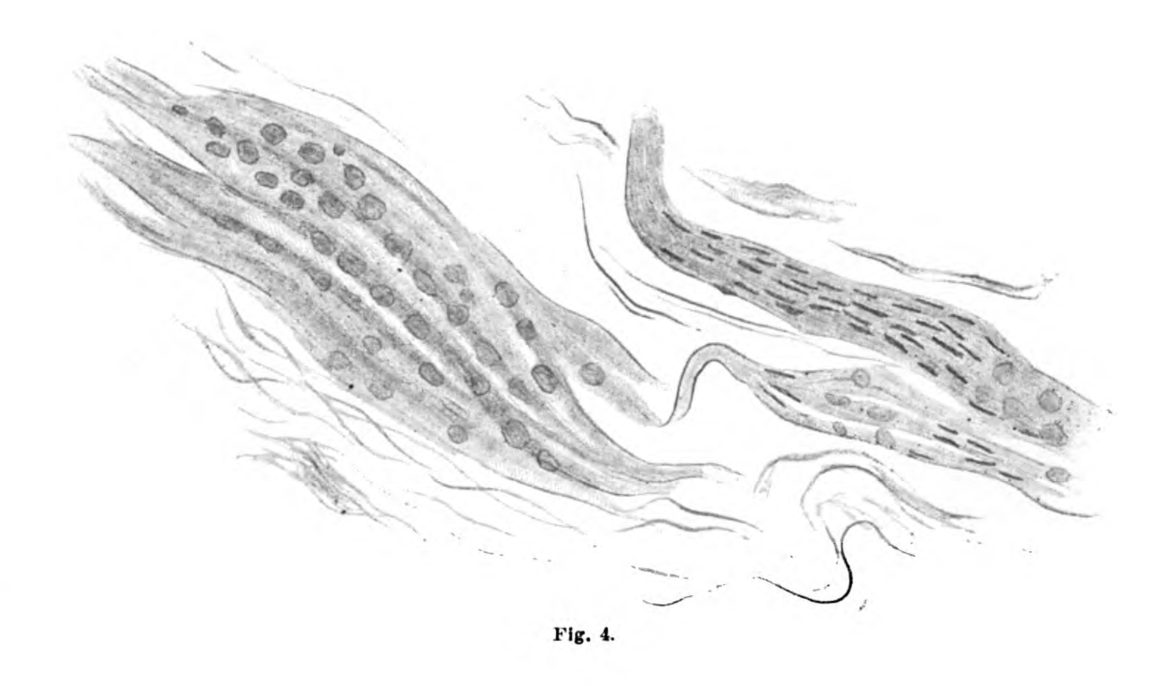


Fig. 4.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

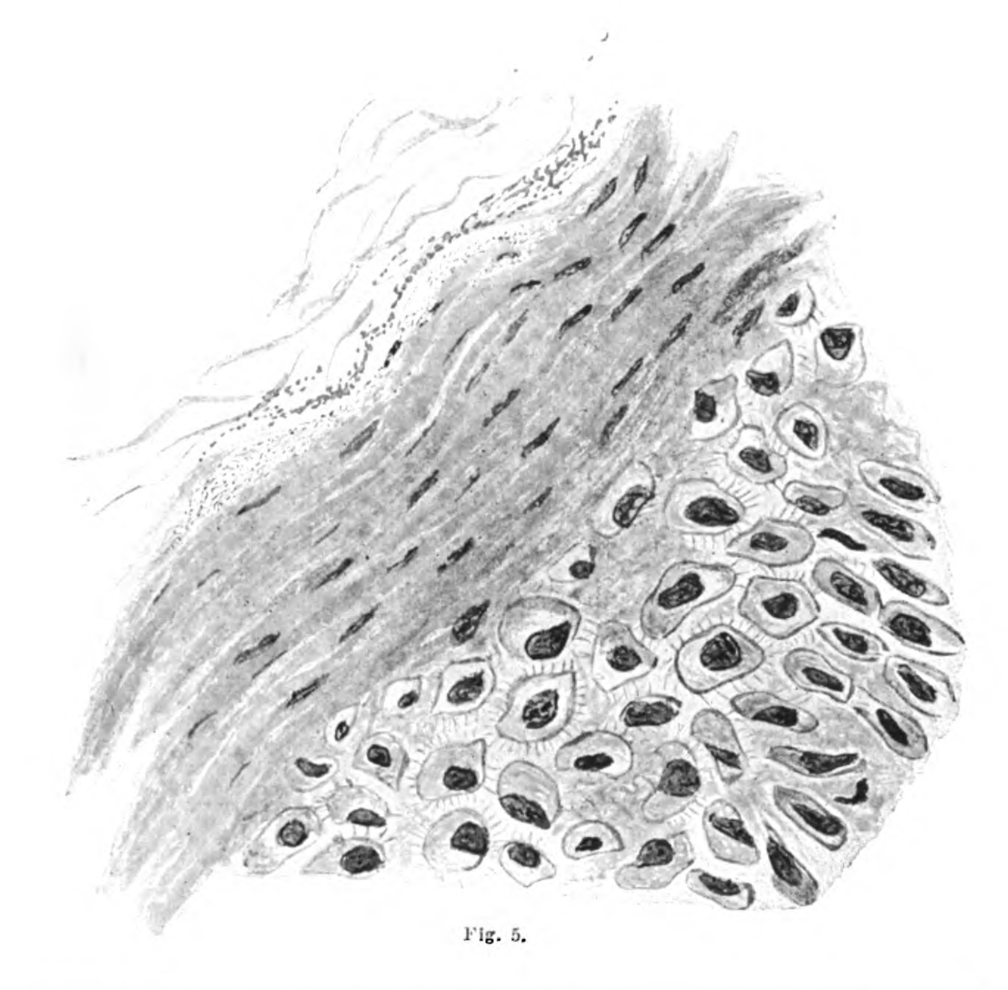


Fig. 5.

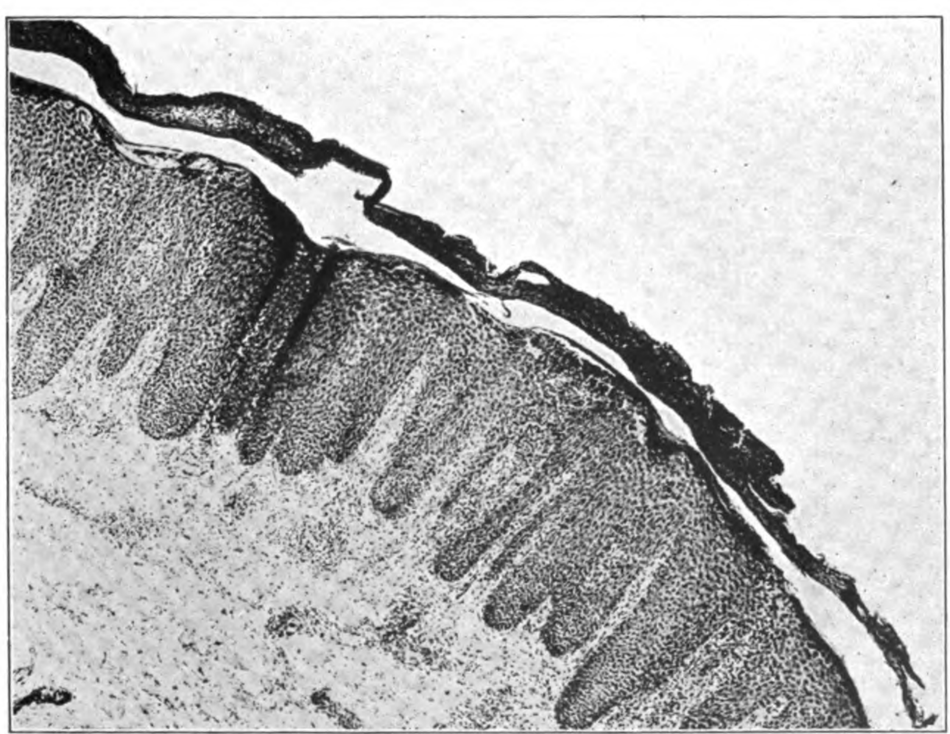


Fig. 6.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

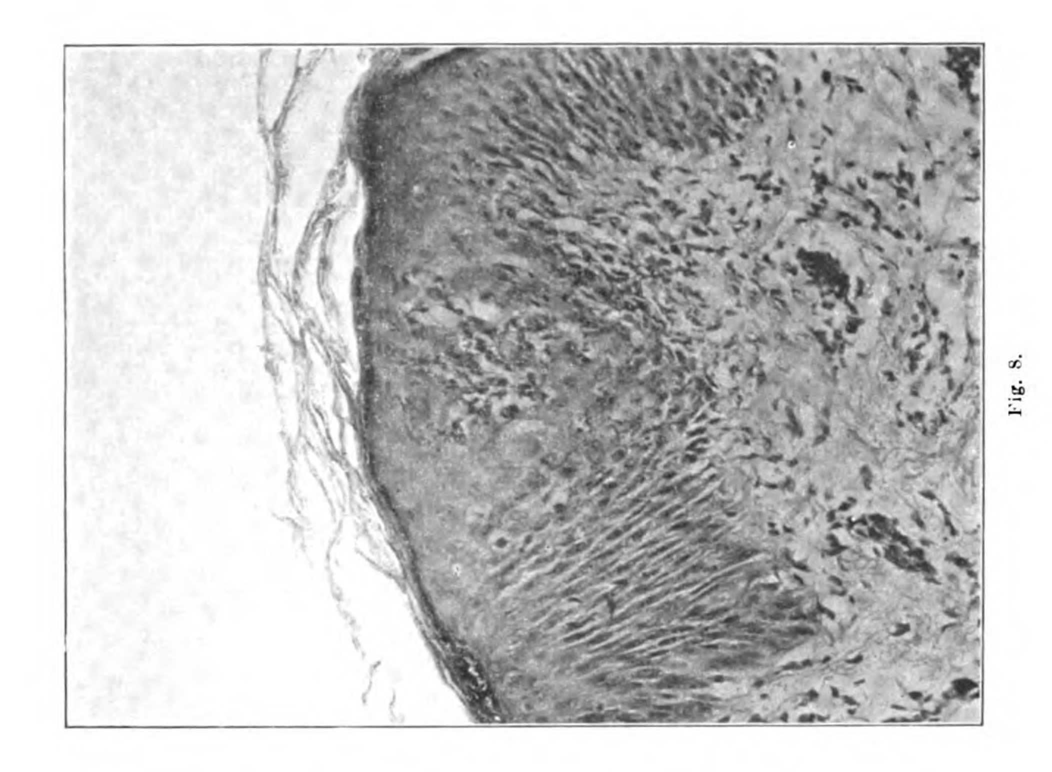


Fig. 8.

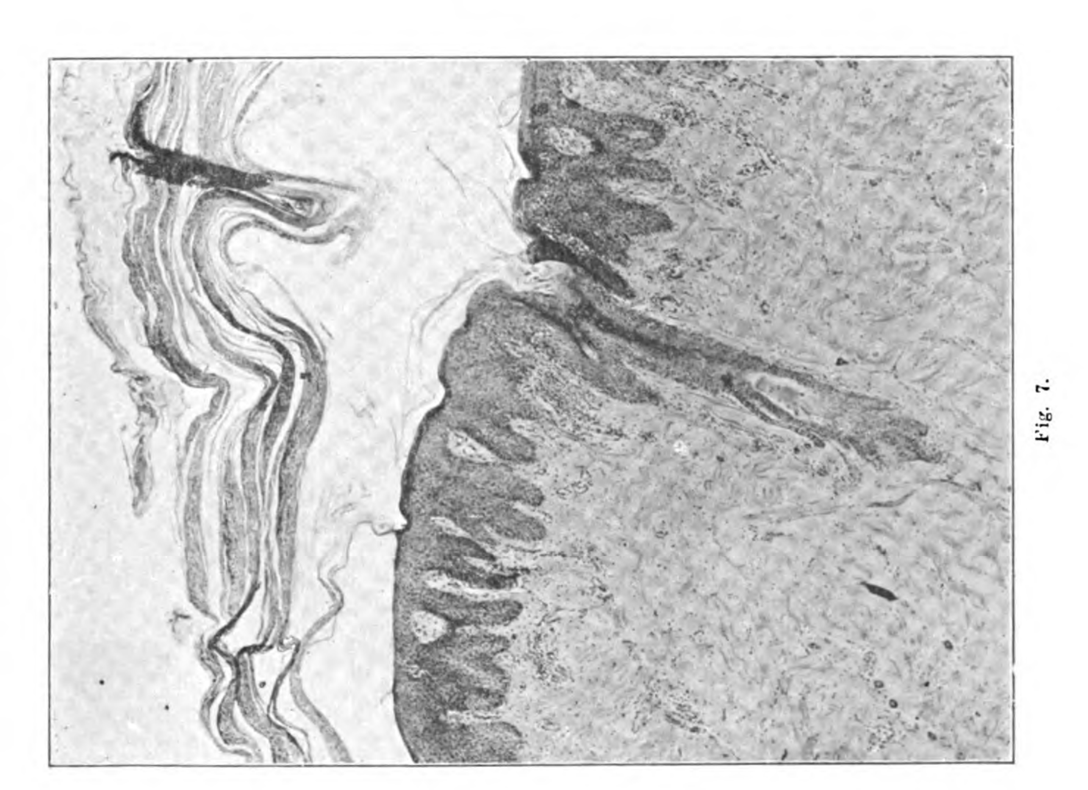


Fig. 7.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.



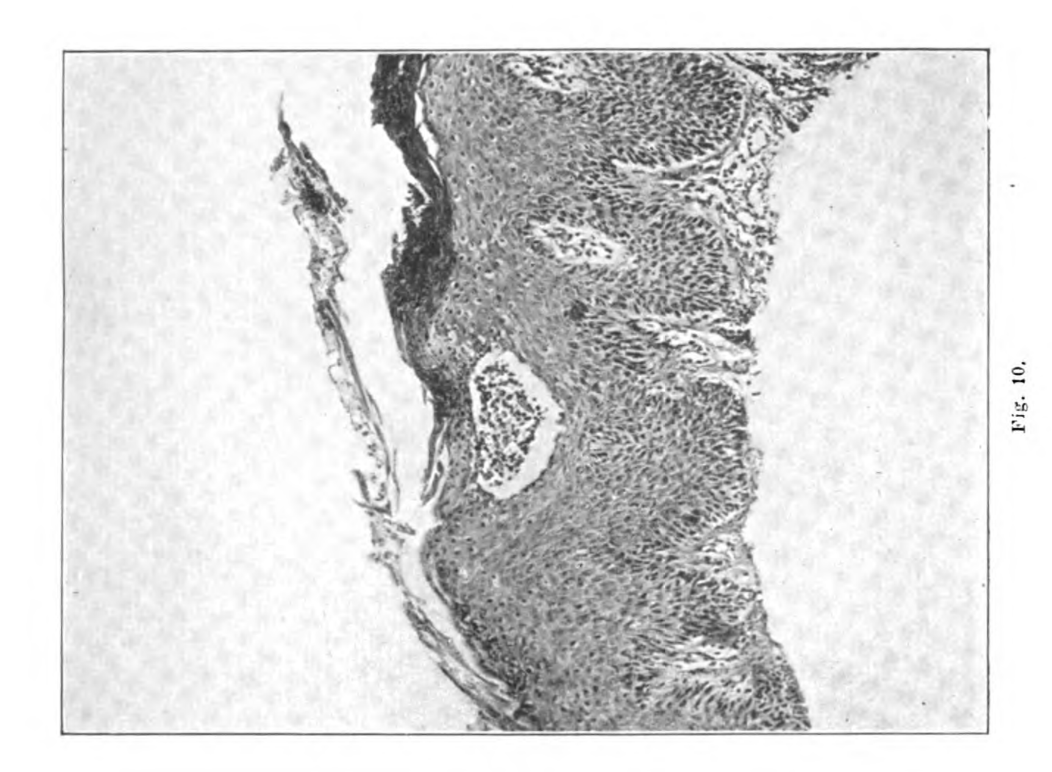


Fig. 10.

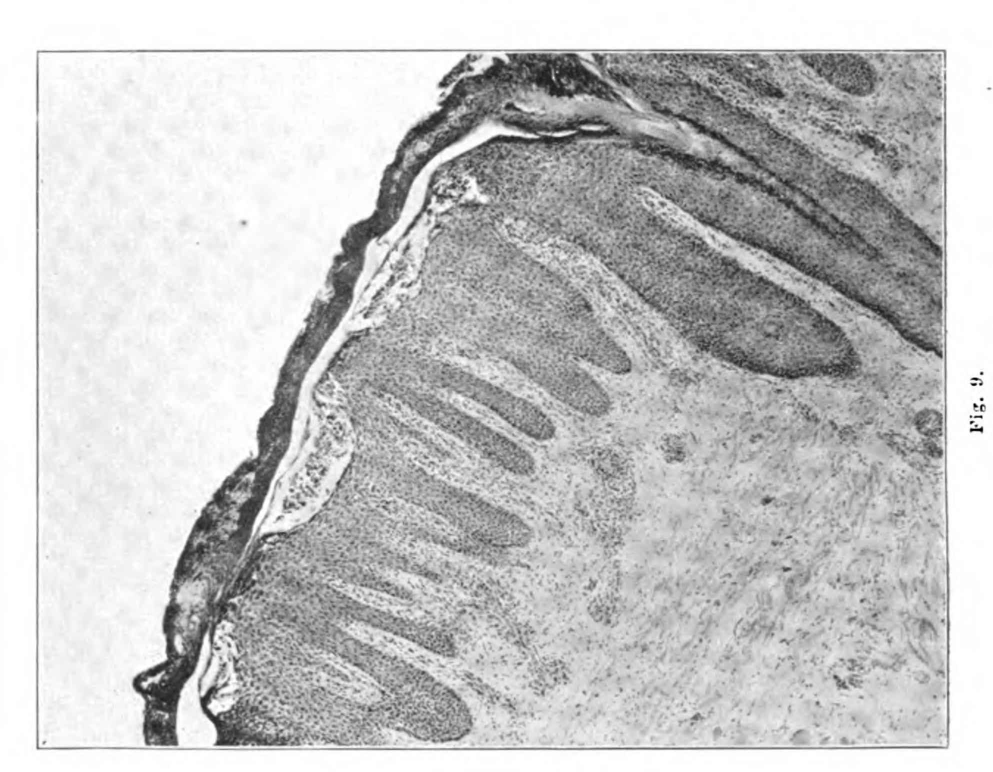


Fig. 9.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.



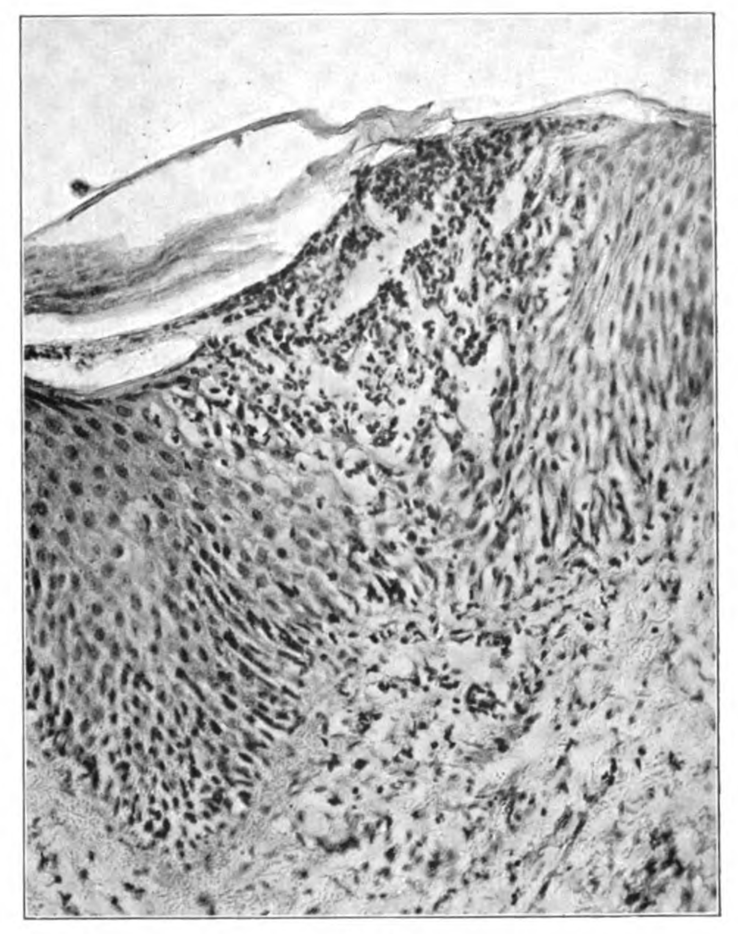


Fig. 11.

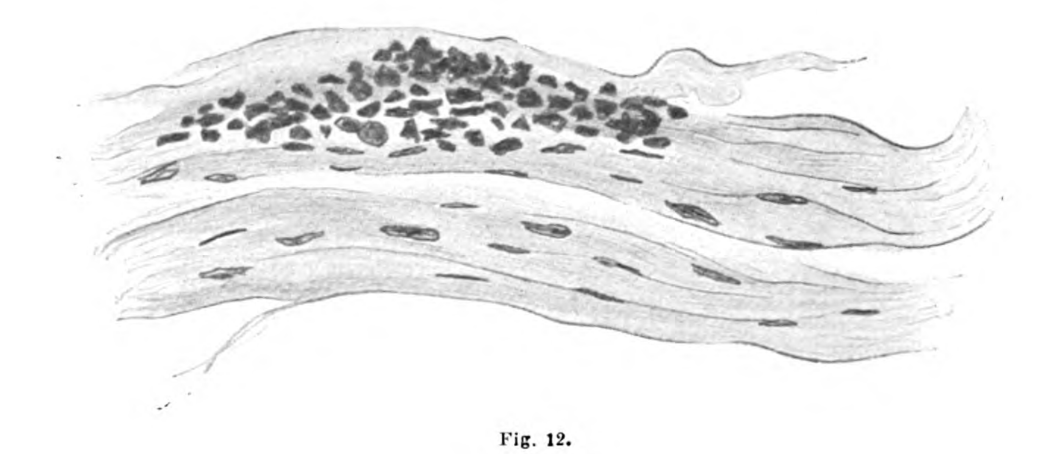
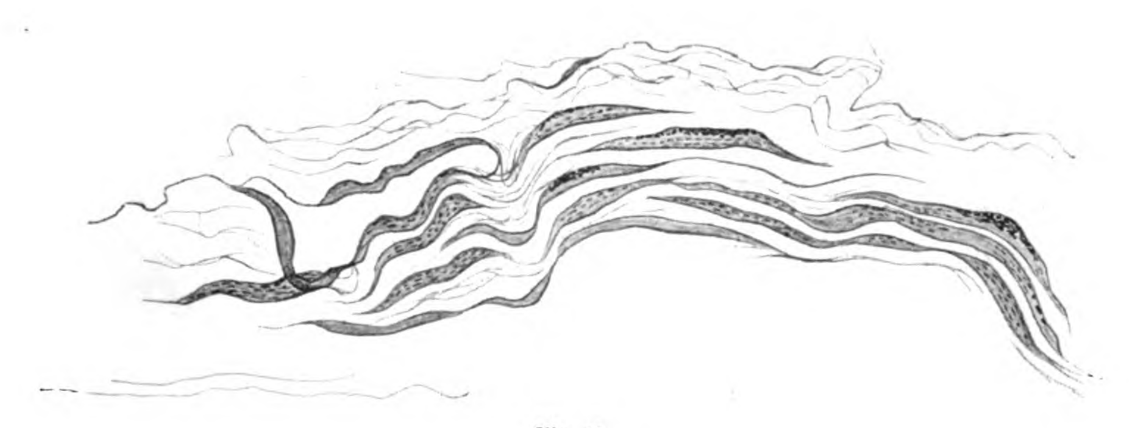


Fig. 12.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.



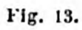


Fig. 13.

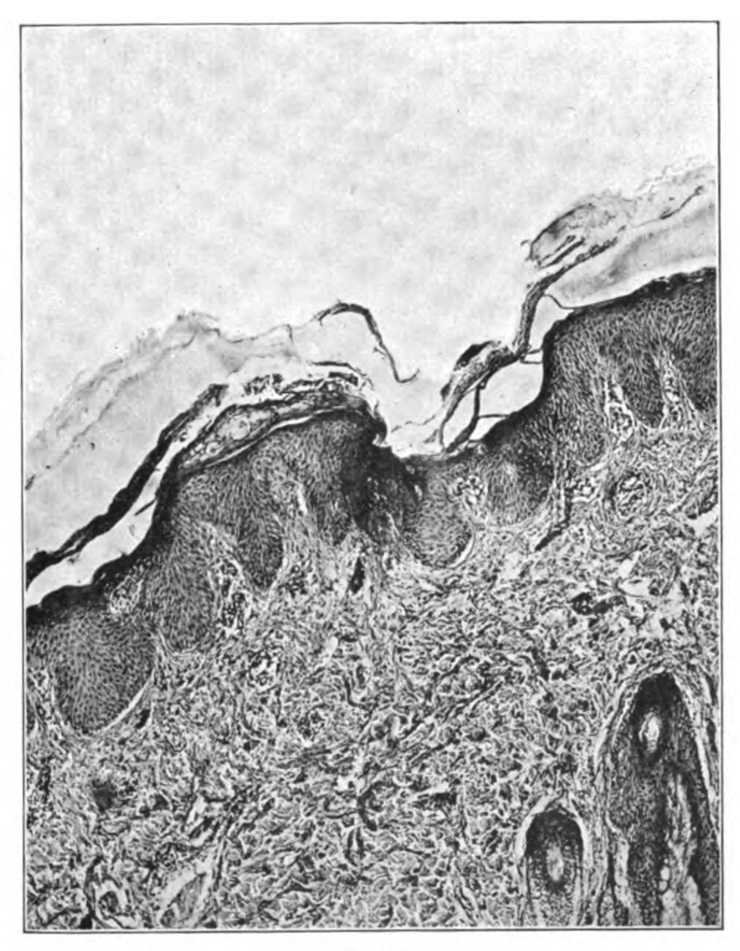


Fig. 14.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

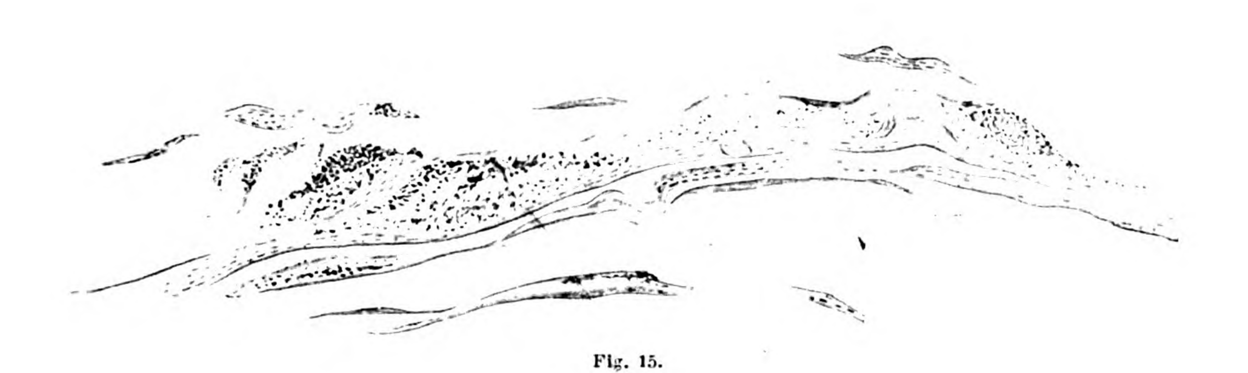


Fig. 15.

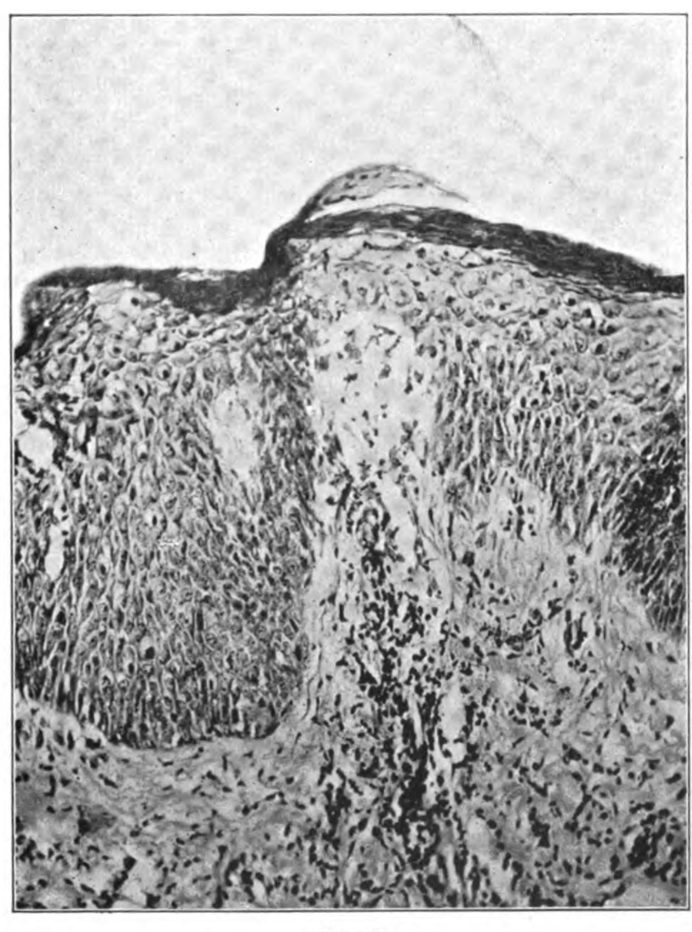


Fig. 16.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.



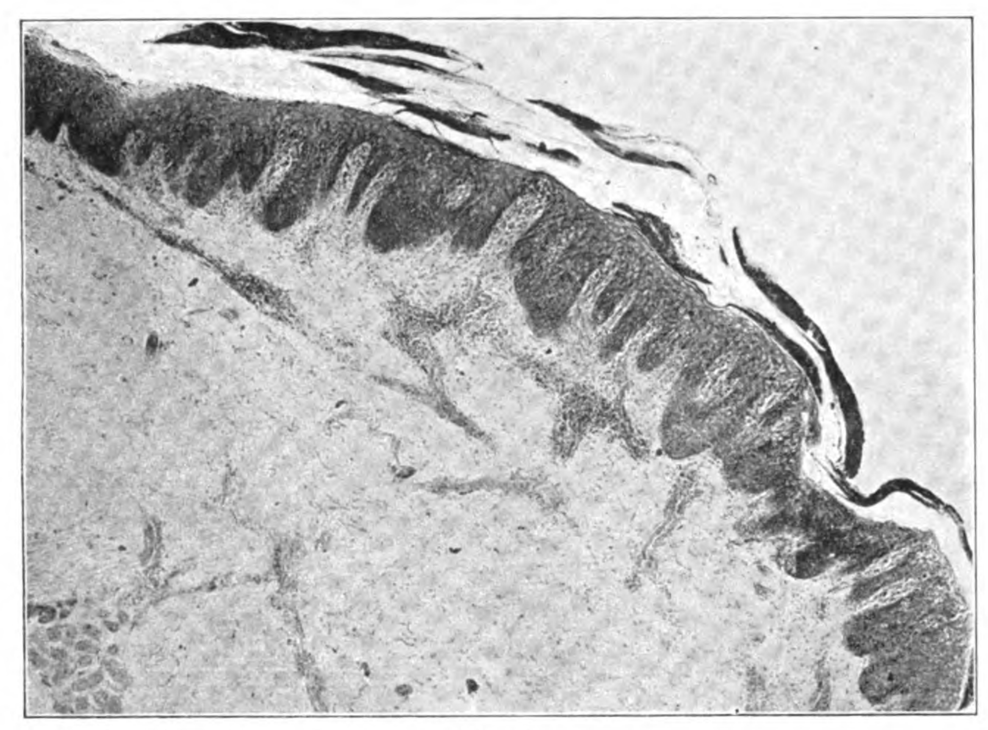


Fig. 17.

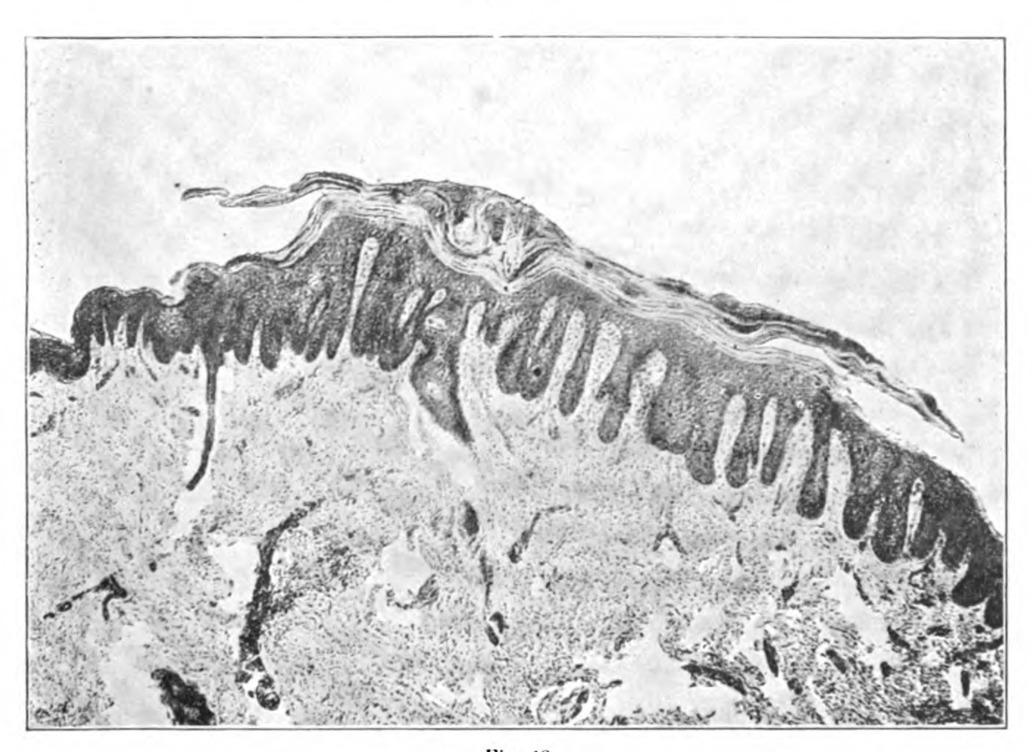


Fig. 18.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.



Fig. 19.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

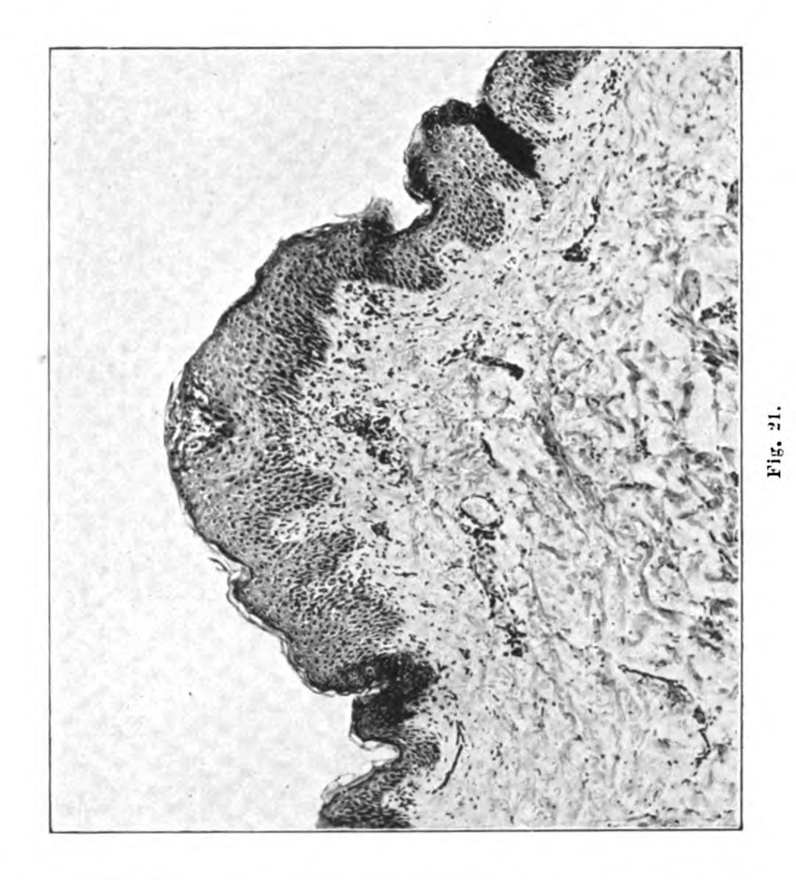


Fig. 21.

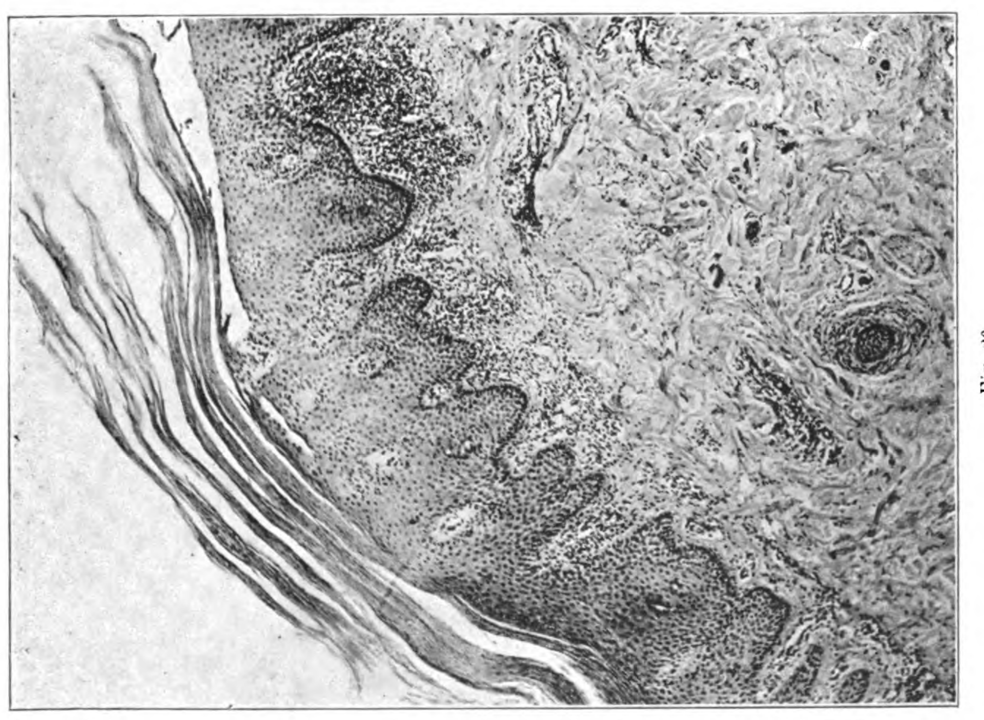


Fig. 20.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

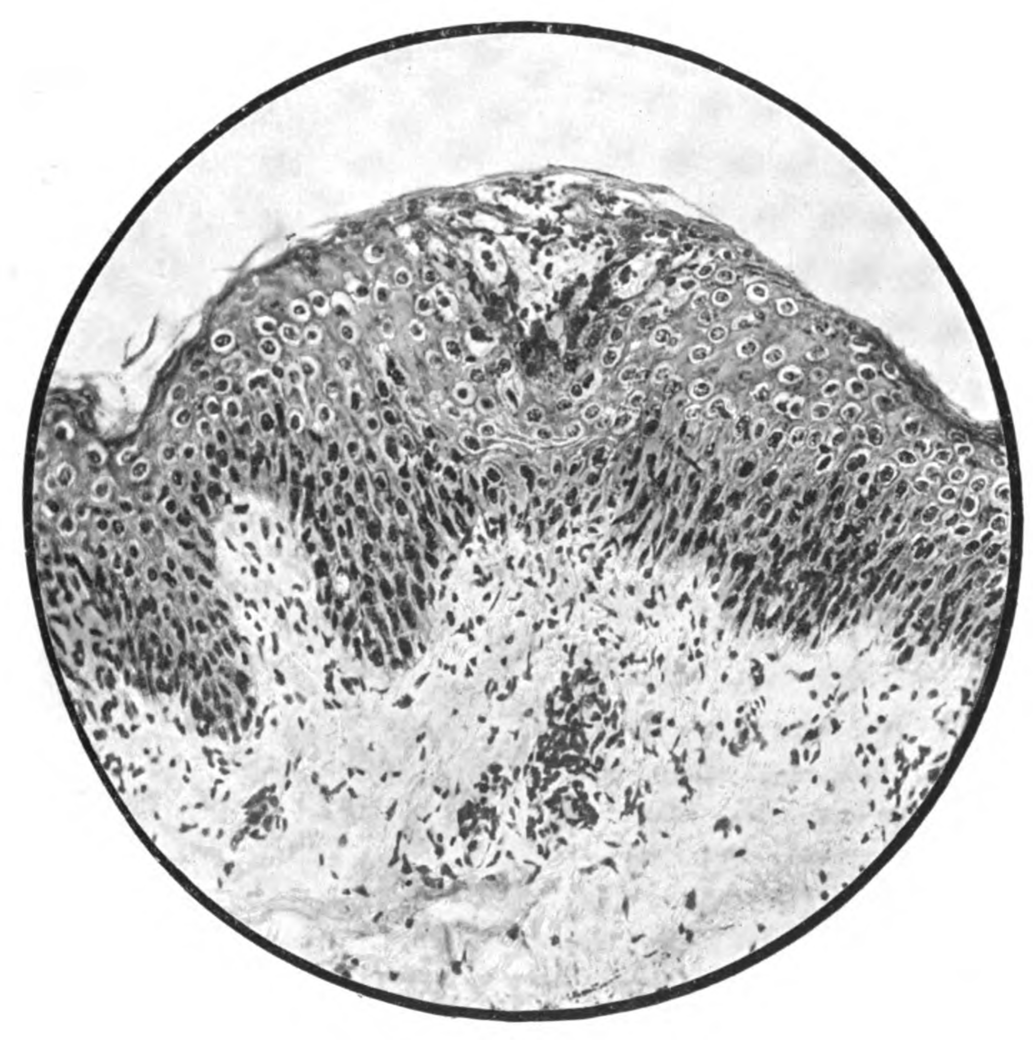


Fig. 22.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.



Fig. 24.

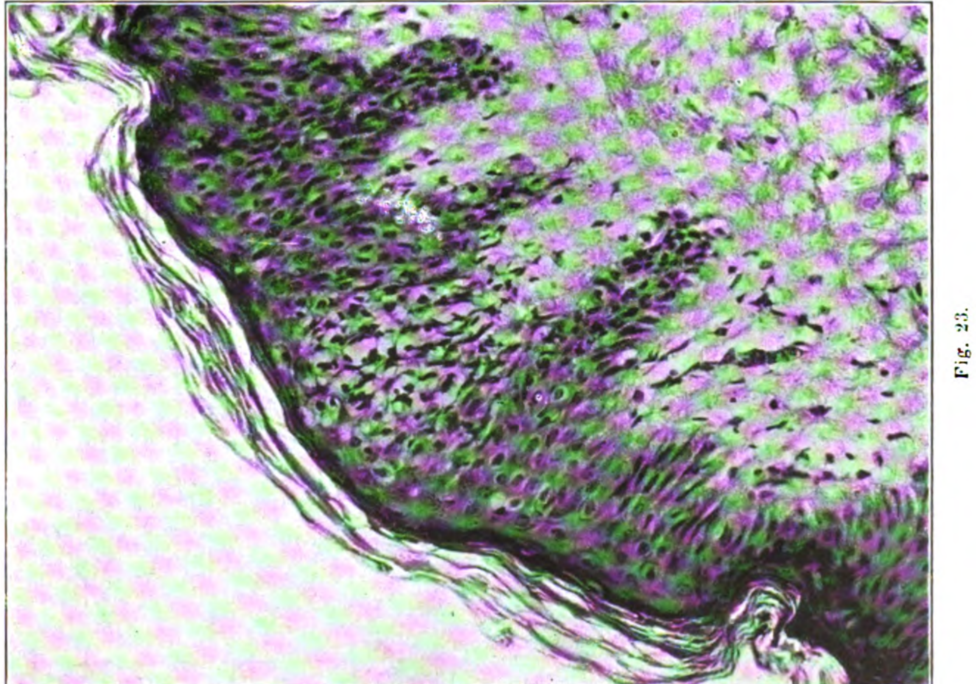


Fig. 23.

Haslund: Die Histologie und Pathogenese der Psoriasis.

SACH-REGISTER.



AUTOREN-REGISTER.